Zur Frage cerebrovasculärer Komplikationen bei jungen Frauen unter Ovulationshemmern

Engelbert Neumann

1976

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554614_0080

AUS DEM FRIEDRICH - BAUR - INSTITUT DER
UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. Dr. G. Bodechtel

Zur Frage cerebrovasculärer Komplikationen bei jungen Frauen unter Ovulationshemmern.

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Engelbert Neumann
aus Vierkirchen

München 1976

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. phil. G. Bodechtel
Mitberichterstatter: Dr. med. R. Spatz
Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 12. 10. 1976

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

INHALTSVERZEICHNIS:

	Seite:
Historie und Problemstellung:	1
Hämodynamik und Blutgerinnung unter dem Einfluß von hormonellen Antikonzeptiva:	3
- Thrombozyten:	3
- Gefäßwand:	5
- Extrinsic - system:	6
- Intrinsic - system:	6
- Thrombin, Antithrombin III:	7
- Fibrinogen - Fibrinmonomer - Fibrinkomplex:	8
- Fibrinolytisches System:	9
- Hypertonie:	10
- Sonstige Faktoren, die geeignet sind, die Hämodynamik zu beeinflussen:	11
- Allergisches Geschehen:	13
- Genetische Prädisposition:	13
Sichtung bisher beschriebener Fälle:	14
Fälle aus der II. Med. Universitätsklinik München:	29
Diskussion:	50
- Epidemiologische Untersuchungen aus:	
Großbritannien:	50
Skandinavien:	54
Vereinigte Staaten:	57
Bundesrepublik Deutschland:	66
- Kontraindikationen für Ovulationshemmer:	68
Zusammenfassung:	70
Literaturverzeichnis:	72

E i n l e i t u n g :

Als erster hatte PINCUS das Prinzip der hormonalen Fertilitätskontrolle der Frau angegeben und 1956 die Östrogen-Progesteron-Medikation zur Schwangerschaftsverhütung eingeführt. 1960 wurden die oralen Kontrazeptiva in den USA auf den Markt gebracht (111). Trotz starker Kritik von Seiten der Ethik, Religion, Medizin und Soziologie fand die " Pille " innerhalb weniger Jahre größte Verbreitung. B.VERBECK schätzte die Zahl der Frauen, die sich dieser Methode bedienen, auf insgesamt 15 - 20 Millionen (107).Hiermit dürfte es sich um ein in seiner Größenordnung einzigartiges Experiment in der Medizingeschichte handeln.

Doch kurz nachdem die Pille im Handel erhältlich war, erschien die erste Publikation (55), die von einer doppelseitigen Lungenembolie einer Frau berichtet, welche zuvor 4 Wochen lang das Präparat Enavid eingenommen hatte. Bereits ein Jahr später wird über einen Fall mit cerebralen Durchblutungsstörungen unter der Therapie mit demselben Präparat berichtet (65). In der Folgezeit häuften sich Pubilikationen über Schlaganfälle bei Frauen unter antikonzeptioneller Medikation. In diesen Arbeiten wird der Verdacht geäußert, es könne auf Grund der zeitlichen Koinzidenz ein kausaler Zusammenhang bestehen zwischen der Einnahme der Pille und dem Auftreten des thromboembolischen Ereignisses . Eine derartige Fragestellung war aber bei der Freigabe der Pille so gut wie nicht aufgetaucht (69).

Mittlerweile wurden epidemiologische Studien veröffentlicht, welche bis auf einige Ausnahmen recht einhellig zu dem Schluß kommen, daß Ovulationshemmer das Thromboserisiko um ein mehrfaches erhöhen (22, 50, 97, 108, 113, 114). Ausgeschlossen wurden Fälle, welche ein Grundleiden aufwiesen, das zu Gefäßverschlüssen disponiert (recidivierende Phlebitiden, Vorhofflimmern, rheumatische Herzerkrankungen, Zustand nach Operationen, Traumen, haemorrhagische Diathesen, Schwangerschaft).

Deshalb ist es durchaus begrüßenswert, daß Bestrebungen im Gange sind,

das Spektrum zuverlässiger empfängnisverhütender Methoden zu erweitern. Zu erwähnen wäre hier die Möglichkeit einer antienzymatischen Kontrazeption (33), die zumindest der Gruppe von Frauen eine neue Perspektive eröffnet, denen vom Gebrauch der Pille abgeraten werden muß.

H ä m o d y n a m i k u n d B l u t g e r i n n u n g
unter dem Einfluß von hormonalen Antikonzeptiva

Auf der Suche nach einem eventuellen Angriffsort hormonaler Antikonzeptiva befaßte man sich gesondert mit den einzelnen Stufen des komplexen Gerinnungsvorganges. Ebenso wurde die Wirkung der verabreichten Sexualhormone auf Gefäßwand, Vasomotorik, Thrombozyten und deren Funktion untersucht.

Die Thrombozyten:
Die Veränderungen der Thrombozytenzahl unter Ovulationshemmern liegen nach den Angaben der meisten Autoren innerhalb der Grenzen des Normbereiches (13, 42, 43, 67, 74, 81, 109). Einige Untersucher berichten von einer Thrombozytenvermehrung (66, 68, 93, 116), während B.VERBECK bei 5 Patientinnen im Tagesprofil ein deutliches Absinken gegenüber den Thrombozytenzahlen eines Vergleichskollektivs beobachten konnte (107).

Größere Bedeutung scheint jedoch den Veränderungen der Plättchenfunktion zuzukommen.

So fanden CASPARY und PEBERDY (20) bei Kombinationspräparaten einen sicheren Adhäsivitätsanstieg, ebenso PFEIFFER und Mitarbeiter (83) bei Gabe von Natriumöstronsulfat. Einen Anstieg konnten auch BOLTON und Mitarbeiter (14) neben einem veränderten Verhalten der Plättchen bei der Elektrophorese beoachten. Eine Tendenz zu gesteigerter Adhäsivität, wenn auch im Rahmen der Norm, ergaben die Untersuchungen von ELKELES (26) und NILSSON (78), während HIEMEYER und Mitarbeiter (42) bei ihren Probandinnen keine Veränderung dieses Parameters erkennen konnten.

Während die Ergebnisse, die Plättchenadhäsivität betreffend, recht unterschiedlich ausfielen, sind sich die verschiedensten Autoren in der Beurteilung der Aggregationsneigung relativ einig. So finden PIENKNY (84) und POLLER (85) bei Verabreichung von Östrogen-Gestagen-Gemischen eine sicher gesteigerte Plättchenaggregationsfähigkeit.

ELKELES und Mitarbeiter (26) bemerkten diese nach Applikation verschiedener Östrogenpräparate. HIEMEYER und Mitarbeiter stellten bei Gabe von Eugynon (0,05mg Äthinylöstradiol, 0,5 mg Norgestrel) nach 4 Wochen ebenfalls eine, wenn auch nicht signifikant gesteigerte Aggregationstendenz fest (42). Beachtung verdient auch die Arbeit von E.HALBERSTADT (39). Bei 103 Frauen, die Kombinationspräparate einnahmen, wurde für durchschnittlich 21,1 Monate der Plättchenaggregationstest nach BREDDIN (17) durchgeführt.
Nach BREDDIN unterteilt man dabei in 5 Stufen:

Stufe I/II: Die Thrombozyten liegen einzeln für sich oder in wenigen reversiblen Aggregaten gepackt; sie gelten als normal.

Stufe III/IV/V: Vermehrt reversible Plättchenaggregate mit Tendenz der irreversiblen Verschmelzung. Ihnen kommt eine pathologische Wertigkeit zu.

Das Ergebnis der Untersuchung ist aus folgender Tabelle ersichtlich:

Untersuchtes Kollektiv:

103 Frauen mit Pille

	n	%
St.I/II:	28	27,2%
St.III/IV/V:	75	72,8%

Vergleichskollektive:

	352 Frauen ohne Pille (20 - 39 J)		41 Gravide (20.-40.SSW)	
	n	%	n	%
St.I/II:	277	78,7%	16	39%
St.III/IV/V:	75	21,3%	25	61%

Aus diesen Zahlen wird eine sehr unterschiedliche Plättchenaggregationsneigung der Frauen, die die Pille nehmen, bzw. sie nicht nehmen, deutlich. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch METTLER und FISCHER (73).

Die Gefäßwand:

Während RIECKERT und Mitarbeiter (95) darauf hinweisen, daß die Gefäßwand bei Zufuhr von Kombinationspräparaten stabil bleibt und höhere Drucke, wie etwa beim kaudalen Venensystem die Orthostase, gut tolerieren und kompensieren, beschreiben andere Autoren unabhängig von der gewahrten Funktionstüchtigkeit makroskopische bzw. mikroskopische Veränderungen an den Gefäßen. (6, 23, 52, 56, 68).

Bereits 1964 wies DANFORTH (23) auf den Einfluß von Sexualhormonen auf die Gefäßwand von Kaninchen hin. Es kommt zu einer Hyperplasie der Muskulatur in der Media größerer Arterien und Venen. Was die Funktion dieser Muskelschicht betrifft, stellten GOODRICH und WOOD (37) fest, daß der Muskeltonus speziell der Venenwände gesenkt wird, was eine venöse Plethora, vor allem im kleinen Becken und in den orthostatisch belasteten unteren Extremitäten, zur Folge hat. Diesem Umstand kommt hämodynamisch insofern Bedeutung zu, als die vermehrte Füllungskapazität eine verringerte Blutumlaufgeschwindigkeit in der kaudalen Körperhälfte bedingt (99). PENDL (80) macht unter anderem einen Vasospasmus verantwortlich für thrombotische Verschlüsse.

STAUBESAND und Mitarbeiter[n](104) gelang elektronenoptisch der Nachweis, daß sich eine vorgeschädigte Basalmembran unter dem Einfluß von Östrogenen schneller wieder normalisiert.

Wichtige Befunde konnten über die Reaktion der subendothelialen Bindegewebsschicht auf hormonale Kontrazeptiva erhoben werden.

So wurde festgestellt, daß längere Östrogenzufuhr eine Zunahme der Fibroblastenzahl induziert (56). Zu erwähnen ist auch der Effekt des "washing out", die Verminderung des Gehalts an sauren Mucopolysacchariden. Nach ASBOE - HANSEN (6) ist dafür das Progesteron verantwortlich zu machen, da Östrogene eine gegenteilige Wirkung erzielen.

DANFORTH (23) beschreibt einen Verlust elastischer Membranen der Gefäßwand, woraus auf eine verminderte Elastizität geschlossen wurde.

Ebenfalls in ihrer Funktion beeinträchtigt fand der gleiche Autor die Kollagenfasern, die sich außerordentlich dünn, zerrissen und in ihrer Gesamtheit ödematös aufgelockert darstellten.

Schließlich weist LUDWIG (68) auf die typischen Endothelpolster hin, welche unter Ovulationshemmern entstehen. Er fand sie bei stichprobenweise durchgeführten histologischen Untersuchungen von Varizen und führte sie auf ein interintimales und subintimales Oedem zurück. Ähnliche Beobachtungen machten IREY und Mitarbeiter (52) bei der Autopsie von 20 Frauen, die unter der Medikation mit oralen Antiovulantien an thromboembolischen Verschlüssen starben. Eine Atheromatose, ausgelöst und gefördert von Ovulationshemmern, wurde nicht nachgewiesen.

Ursache dieser Gefäßkomplikationen scheinen nach den Beiträgen von GRANT (38) und LUDWIG (68) die Östrogene zu sein, da Beschwerden vor allem bei Kombinationspräparaten und bei Sequenzpräparaten mit relativ hoher Östrogendosis auftraten. Nach LUDWIG (68) kommt den Gefäßwandveränderungen, die vor allem auf Östrogenwirkung zurückzuführen sind, in der Thrombogenese die Rolle des entscheidenden lokalisierenden Faktors zu.

"Extrinsic" - System:

POLLER et al. (86) beschreiben ebenso wie GJONNAESS und STORMORKEN (35) während der Einnahme von oralen Kontrazeptiva einen sicheren Anstieg der Aktivität von Faktor VII. Dabei sei dahingestellt, ob diesem Anstieg eine erhöhte Konzentration von Faktor VII zugrunde liegt oder nicht. Diese Aktivierung erfolgte nicht im Plasma von Frauen, welche ein Präparat einnahmen, das keine Östrogene enthielt.

"Intrinsic" - System:

LUDWIG (68) bringt eine tabellarische Erfassung etlicher bisher veröffentlichter Arbeiten. Unter Nennung des jeweils verwendeten Hormonpräparates werden die Untersuchungsergebnisse für jeden einzelnen Gerinnungsfaktor gesondert zusammengestellt. HALBERSTADT (40, 41), THOMSON (106) und POLLER (87) fanden unter der Medikation mit ver-

schiedenen Kombinationspräparaten einen Anstieg der Aktivität von Faktor V. Ein gegenteiliger Befund wurde nicht erhoben, aber der Großteil der Autoren konnte keine Veränderungen im Verhalten von Faktor V verzeichnen. Ähnliches gilt für die Beurteilung von Faktor VIII. Hier beobachteten nur EGEBERG (25), POLLER (87) und NILSSON (78) einen Aktivitätsanstieg, während die übrigen Ergebnisse unauffällig waren.

Aus der Tabelle von LUDWIG (68) ergeben sich für Faktor IX und Faktor XI keine Hinweise für eine Beeinflußung durch orale Kontrazeptiva. Lediglich bei SCHANDER (99) und PENDL (80) wird ein Aktivitätsanstieg von Faktor IX erwähnt.

Eine Tendenz zu Hyperkoagulabilität von Faktor X stellten HOUGIE (46), NILSSON (78), AMBRUS (3) und POLLER (88) fest, während die übrigen Kontrollmessungen keinen signifikanten Unterschied zu normalen Plasmawerten brachten.

Einschränkend muß gesagt werden, daß diese Untersuchungen nur bedingt miteinander vergleichbar beziehungsweise deren Ergebnisse übertragbar sind. Denn die jeweils geprüften Präparate variieren untereinander stark hinsichtlich ihrer Dosis, ihrer Qualität und ihres Mischungsverhältnisses. Zum zweiten müßte bei einer Interpretation erhaltener Meßwerte die Zyklusphase berücksichtigt werden, in der das Blut abgenommen wurde. Schließlich ist darauf hinzuweisen, daß erhöhte Plasmaspiegel einzelner Faktoren während längerdauernder Therapie wieder zur Norm zurückkehren können (68). Um vergleichbare Angaben zu bekommen, ist demnach ebenfalls auf den Zeitpunkt der Untersuchung zu achten. Denn es wäre denkbar, daß ein Medikament nach kurzer Applikationsdauer das Thromboembolierisiko deutlich erhöht, obwohl sich spätere Kontrollwerte wieder durchaus in den Grenzen der Norm bewegen.

Thrombin - Antithrombin III:

Nach der Übersicht bei LUDWIG (68) fand eine große Zahl von Untersuchern bei ihren Probandinnen, die Kombinationspräparate einnahmen, erhöhte Prothrombinkonzentrationen. Eindeutig aber scheint der Anstieg

der Thrombinkonzentration unter Behandlung mit ovulationshemmenden Steroiden zu sein.

Von KAULLA und Mitarbeiter (57) verabreichten 21 Frauen ein Kombinationspräparat, das 1 mg Progestagen und 0,08 mg Östrogen pro Tablette enthielt. Bereits nach 10 Tabletten zeigte die Thrombinbildung eine statistisch hochsignifikante Beschleunigung. Einige Tage nach Absetzen war eine Normalisierungstendenz unverkennbar.

Parallel zu diesen Bestimmungen wurden die Antithrombin - III - zeiten als Parameter der Antithrombin- III - aktivität gemessen. Dazu lieferten die Frauen selbst als Kontrollwert ihren Wert vor Pilleneinnahme. Nach 10 Tabletten war die Antithrombin - III - zeit durchschnittlich auf etwa die Hälfte verkürzt und schon nach 20 Tabletten rückten die Werte nahe an die von Patientinnen mit chronischen Thrombosen heran.

Diese Verschiebung zur Thrombosebereitschaft werden von von KAULLA in erster Linie den Östrogenen angelastet, wenngleich hinzugefügt wird, daß es sich als auslösenden Faktor meist um eine traumatische Schädigung handelt (59).

Fibrinogen - Fibrinmonomer - Fibrinkomplex:

Ein Auftreten von Fibrinpolymeren und Fibrinogenderivaten wie bei thrombotischen Gefäßverschlüssen ("silent thrombosis") wurde bei Einnahme von Ovulationshemmern verschiedentlich gesehen (69). Während die Aktivität anderer Faktoren nach einigen Monaten wieder absinkt, ist der Fibrinogenspiegel nach ? Jahren noch erhöht (68). So konnten bei gerinnungsphysiologischen Untersuchungen an Patientinnen mit Cerebralthrombosen Verschiebungen im Fibrinmetabolismus in Richtung auf eine Hyperkoagulabilität festgestellt werden (94).

Einen wichtigen Beitrag auf diesem Gebiet haben N. ALKJAERSIG und A.P. FLETCHER geleistet (1). Im folgenden sei ihr Vorgehen und ihr Ergebnis kurz geschildert.

Das Molekulargewicht von normalem Fibrinogen liegt bei etwa 330 000. Liegen jedoch Fibrinogenderivate von einem Molekulargewicht von 257 000 und darunter vor, so handelt es sich um Produkte der Fibrinolyse. Das Auftreten von Fibrinogen - Fibrinmonomerkomplexen (Molekulargewicht: 660 000 und mehr) signalisiert eine Hyperkoagulabilität.

Mit Hilfe der Gelchromatographie konnten diese 3 Fraktionen getrennt werden. Trägt man nun die Menge der einzelnen Fibrinfraktionen gegen das Molekulargewicht in einem Diagramm auf, so erhält man eine GAUSS'sche Normalverteilungskurve. Je nachdem, ob nun mehr schwerere bzw. leichtere Fibrinbestandteile als Ausdruck eines thromboseförderndem - bzw. Lysegeschehens vorliegen, wird die Verteilungskurve nach links oder nach rechts verlagert werden.

Eine statistische Erhebung ergab, daß bei 67 Frauen vor der Einnahme der Pille bei nur 5% eine abnorme Verteilung vorlag, während dies nach 12 - monatigem Gebrauch der Pille bei 27% der Fall war. Ganz ähnlich lagen die Verhältnisse bei Frauen, die sich einer Therapie mit ovulationshemmenden Präparaten über mehrere Jahre hinweg unterzogen hatten.

Daß die Pille mit diesem abnormen Anstieg des Fibrinpolymerspiegels ursächlich in Zusammenhang zu bringen ist, geht aus der Tatsache hervor, daß die Werte nach Absetzen der Behandlung zur Norm zurückkehren.

Fibrinolytisches System:

Allgemein akzeptiert man eine Erhöhung der Plasminogenkonzentration als Nebenwirkung von Östrogen - Gestagenkombinationen (68). Über die Interpretation ist man sich jedoch uneins. Während sie die einen als eine Reaktion auf den hohen Fibrinogenspiegel im Sinne eines gesteigerten Bedarfs deuten, verweist LUDWIG (68) auf eine andere Möglichkeit. Eine aktivierte Fibrinolyse müßte erkennbar sein an einem vermehrten Anfallen von fibrinolytischen Spaltprodukten. Diese seien aber noch nicht systematisch erfaßt worden. Deshalb sei das Ansteigen des Plasminogen verständlich aus dem verminderten Verbrauch.

Der Plasminogenspiegel erreicht in den ersten 3 Monaten der Behandlung Werte von 40 - 60% über dem Ausgangsniveau und ist nach 2 Jahren immer noch erhöht (5,68) Auf eine Hemmung der Fibrinolyse weist eine Zunahme der Antiplasminfraktionen Alpha$_1$ - Antitrypsin und Alpha$_2$ - Makroglobulin hin. Während in den ersten 3 Zyklen unter Hormontherapie ein deutlicher Anstieg des Alpha$_1$ - Antitrypsin zu verzeichnen war, resultierte beim Alpha$_2$ - Makroglobulin eine geringfügige und statistisch nicht signifikante Vermehrung.

Andererseits führen adäquate Reize wie eine venöse Stauung unter Antiovulantien zu einer Hyperaktivität der Fibrinolyse. Dieser Mechanismus scheint durch Aktivierung von Aktivatoren in Gang zu kommen. So nimmt unter der Wirkung der Pille die Ausscheidung an Urokinase deutlich zu. Ihre Aktivität liegt nach 1 Monat 70% über dem Normwert.

P.JIPP (54) fand dünnschichtchromatographisch im Plasma von Patientinnen, die mit Eugynon behandelt worden waren, die Erhöhung einer Plasmaphosphatidfraktion. Er konnte die gerinnungsaktive Substanz als Colamin - Kephalin identifizieren. Diese Substanz verkürzte die Gerinnungszeit von Vollblut von 12,1 min. auf 5,8 min. Im Faktor - XII - Mangelplasma trat dieser Effekt aber nicht mehr auf. Es ist deshalb anzunehmen, daß der Einfluß des Colamin - Kephalin auf die Gerinnung über den Faktor XII vermittelt wird.

Hypertonie:

Über den kausalen Zusammenhang zwischen Ovulationshemmern und Hochdruck war und ist man noch geteilter Meinung. Neuerdings mehren sich die Stimmen, die die Pille für eine milde Hypertension verantwortlich machen (62, 68, 90, 94). So berichtet RAITH von einer Langzeitstudie des schottischen Forschers WEIR (91). Dieser hatte 4 Jahre lang wöchentlich bei 325 Frauen, welche Ovulationshemmer einnahmen, den Blutdruck gemessen. Er stellte fest, dass kontinuierlich mit der Therapiedauer der Druck anstieg. Am Ende der Beobachtungszeit war der systolische Mittelwert durchschnittlich um 14,2 mm Hg und der diastolische Mittelwert um 8,5 mm Hg erhöht. Nach Absetzen normalisierten sich diese Werte innerhalb einiger Tage bis Wochen. Als ursächliche Mechanismen werden diskutiert: Kochsalzretention, Eingriff in das Aldosteron- und Renin-

Angiotensinsystem und eine veränderte Reaktionsbereitschaft der glatten Gefäßmuskulatur auf adrenerge Substanzen (68, 90, 91, 94).

BREHM (18) berichtet, daß eine Verminderung des peripheren Gefäßwiderstandes kompensiert wird durch eine Steigerung des Herzzeitvolumens. Ein Ansteigen des Plasmavolumens konnte festgestellt werden (64), eine Erhöhung des Haematokrit dagegen nicht (68).

Sonstige Faktoren, die geeignet sind, die Haemodynamik zu beeinflußen:

Kohlenhydratmetabolismus und Diabetes:

Es kann unter antikonzeptioneller Therapie sowohl zur Verbesserung wie Verschlechterung der Stoffwechsellage kommen. BOTTERMANN (15) erwähnte das Vorkommen von normalen und pathologischen Glucosetoleranztesten bei gleichzeitig normalem bzw. überhöhtem Seruminsulinspiegel. Nach MENDNER (72) kann die Pille die Nierenschwelle für Glucose senken. Ein Auftreten oder eine Zunahme der Glucosurie gehen deshalb nicht unbedingt mit einer Verschlechterung der diabetischen Stoffwechsellage einher und sind durch Blutzuckerbestimmungen abzuklären.

Verschiedene Ursachen eines Absinkens der Glucosetoleranz sind in Diskussion (64, 69):

- Gesteigerte Resistenz gegenüber dem Insulin, das die Glucosepermeabilität verbessern soll.
- Vermehrte Aktivität des insulinantagonistisch wirksamen Wachstumshormons.
- Relative Abnahme von freiem Insulin durch Erhöhung der Bindungskapazität des Blutes.

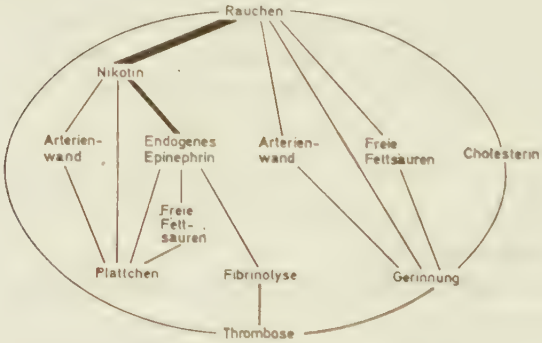
Die Ursache einer derartigen Verschiebung ist wahrscheinlich beim Gestagenanteil zu suchen.

Fettstoffwechsel bei antikonzeptioneller Behandlung:

Eine leichte Vermehrung der Triglyceride im Serum wird allgemein beobachtet (64). Es wurde auch ein Anstieg des Cholesterins, der Phosphatide und der Lipoproteide beschrieben (15, 68, 69), verursacht durch die hepatische Lipoproteinsynthese; - eine mögliche Erklärung der erhöhten Plättchenadhäsivität. Es gibt aber auch Mitteilungen, die von keinen Veränderungen oder sogar von einem Absinken der Serumlipide berichten (15, 64).

Nikotin:

E. von KAULLA (58) hat die wichtigsten Fakten einiger Untersuchungen über Rauchen und Blutgerinnung kurz zusammengefaßt und in folgendem Schema veranschaulicht:



Beziehungen zwischen Rauchen und Thrombose. Modifiziert nach E.A. MURPHY und J.F.MUSTARD (76)

FREDERIKSEN (31,32) nimmt einen möglichen Synergismus von Zigarettengenuß und oralen Kontrazeptiva an. Durch statistische Auswertung des Verhaltens von Thromboemboliepatientinnen wurde nachgewiesen, daß Raucherinnen, die Ovulationshemmer einnahmen, 23 - mal öfter betroffen waren, als Frauen, die weder rauchten noch Kontrazeptiva gebrauchten.

Das Risiko liegt somit deutlich höher als bei alleiniger Pilleneinnahme.

Allergie:

REISNER (94) und HOLLER (45) nehmen einen möglichen Zusammenhang zwischen thromboseförderndem Veränderungen und einem allergischen Geschehen an.

Genetische Prädisposition:

Nach PESENDORFER (82) kommen bei Trägern der Blutgruppe O unter Ovulationshemmern deutlich seltener thromboembolische Komplikationen vor als bei Trägern der Gruppen A, B und AB.

Sichtung bisher beschriebener Fälle

Nach der Arbeit von LORENTZ, 1962 (65), erschienen in der Folgezeit Veröffentlichungen, welche ebenfalls das Auftreten cerebrovasculärer Insulte während der Einnahme der Pille beschrieben. So konnten aus einem Zeitraum vom 10 Jahren (1964 - 1973) weitere 43 Berichte gesammelt werden.

Mitgeteilt werden insgesamt 248 Fälle. Davon wurden 52 auf Grund vorliegender prädisponierender Faktoren aus der näheren Betrachtung ausgeschlossen. Die vorherrschenden Gründe dafür waren:

Hypertonus, Adipositas, Zigarettengenuß (mehr als 20 Stück pro Tag), Hyperlipidämie, Alter (mehr als 45 Jahre), Diabetes mellitus, Gefäßentzündungen bzw. - verschlüsse und Hyperkoagulabilität.

Vereinzelt lagen vor:

Epileptische Anfälle, M. Willebrand- Jürgens, Marfansyndrom, Zustand nach Operation, Raynaudsyndrom.

Festzuhalten ist ferner, daß in vielen Fällen die Angaben unvollständig waren, sodaß sie in den einzelnen Zusammenstellungen nicht aufgeführt werden konnten.

Verstorben sind insgesamt 33 Patientinnen, davon 4 Patientinnen, die durch Risikofaktoren belastet waren.

Die folgenden Tabellen bringen eine Übersicht über verschiedene Daten, soweit sie verfügbar waren.

A u t o r e n v e r z e i c h n i s

Autoren:		Ersch. Jahr:	Fälle:	mit Risikofakt.:
Altshuler et al	(2)	1968	1	
Arbenz, Wormser	(4)	1965	2	
Ask-Upmark et al.	(7)	1969	2	
Assmus, Thiele	(8)	1973	2	
Atkinson, Fairburn	(9)	1970	6	1
Baines	(10)	1965	1	
Bergeron, Wood	(11)	1969	8	
Bickerstaff, Holmes	(12)	1967	18	2
Bradford,	(16)	1967	1	
Buchanan, Brazinsky	(19)	1970	2	
Cole	(21)	1967	6	1
Elliott	(27)	1968	3	
Endtz, Mulder	(28)	?	2	1
Filippa et al.	(29)	1967	1	
Fogelholm, Narva	(30)	1970	15	
Gardner	(34)	1967	6	
Hirschbiegel,Kränzlein	(44)	1972	7	
Hunt, Sutherland	(47)	1968	1	
Illis et al.	(48)	1965	4	
Inman, Vessey	(49)	1968	5	
Krankenhagen, Köhler	(60)	1971	9	
Krayenbühl	(61)	1967	1	
Kutas, Bodosi	(63)	1971	1	
Lorentz	(65)	1962	1	
Mumenthaler et al.	(75)	1970	20	3
Nevin et al.	(77)	1965	1	
Odeberg	(79)	1967	1	
Pendl	(80)	1973	26	
Pesendorfer, Platthy	(82)	1973	2	1
Probst	(89)	1969	1	
Rabe, Bensch	(90)	1973	18	18
Redenbacher, Kraus	(92)	1971	1	

Autoren:		Ersch. Jahr:	Fälle:	mit Risikofakt.:
Reisner et al.	(94)	1969	6	
Salmon et al.	(96)	1968	2	
Selberg	(100)	1969	1	
Shafey, Scheinberg	(101)	1966	6	5
Shende, Lourie	(102)	1970	1	
Stewart-Wallace	(105)	1964	2	1
Voit, Dorndorf	(109)	1971	10	9
Walsh et al.	(110)	1965	1	1
Wenig	(111)	1973	8	8
Wohlfeil et al.	(114)	1973	33	
Wolf et al.	(115)	1967	1	
Zilka	(117)	1964	2	1
Gesamt:			248	52

P a t i e n t i n n e n <u>o h n e</u> R i s i k o f a k t o r e n :

<u>Altersverteilung</u> (n = 102):

Anzahl der
Insulte:

```
                          x
                          x       x
                          x       x
                  x       x       x
                x x       x       x     x x
                x x     x x x x   x     x x
                x x x x x x x x   x     x x         x
                x x x x x x x x   x   x x x x x x   x
          x x x x x x x x x x x x x   x x x x x x x x x     x
   x x    x x x x x x x x x x x x x x x x x x x x x x x x x x x
-----------------------------------------------------------------
16171819202122232425262728293031323334353637383940414243444 5 Jahre
```

Es fehlen vor allem: WOHLFEIL (114): 33 Fälle: 19-48 Jahre
(durchschnittl. 32 Jahre),
davon 25 jünger als 40 Jahre.
PENDL (80): 26 Fälle; 20-40 Jahre.
FOGELHOLM (30): 15 Fälle: 19-40 Jahre.
(durchschnittl. 30 Jahre).
GARDNER (34): 6 Fälle: 22-39 Jahre.
BERGERON (11): 8 Fälle: 5 Fälle: 20-35 J.
3 Fälle: 35-44J.

<u>Lokalisation der cerebrovasculären Insulte</u> (n = 151):

Arterieller Bereich:	129
Venöser Bereich:	21
Art. und ven. Bereich:	1
Carotisbereich:	104
Vertebrobasilarbereich:	27

Differenzierung der Befunde im art. Gefäßbereich:
(Subtotale bzw. totale Verschlüsse)

Im Bereich der A. basilaris und der Aa vertebrales:

		links	rechts	undiff.
A. basilaris:	3			
Basilarisast:	1			
A. vertebralis:		3	3	
A. cerebri post.:		2	5	3
A. cerebelli inf.:			2	
A. parietalis post.:		1		
Brückenarterien:	1			

Im Bereich der Karotiden:

	links	rechts	undiff.
A. carotis int.:	9	10	3
A. cerebri ant.: (und ihre Äste)	3	2	1
A. cerebri media:	10	23	18
A. carotis ext.:		1	
A. carotis comm.:		1	1
A. praerolandica:			1
A. subclavia:		1	
Aa insulares:	1	1	
A. calloso-marginalis:	2		
Truncus brachiocephalicus:			1

Differenzierung der Befunde im ven. Gefäßbereich:
(Totale Verschlüsse)

		links	rechts	undiff.
Sinus (multipel):	5			
Sinus sag.sup.:	8			
Sinus transversus:		1	2	1
Sinus cavernosus:				1
Venen (multipel):	9			
Oberflächl.Venen:	4			
Tiefe Venen:	2			
Brückenvenen:	3			
V. jugularis int.:			1	

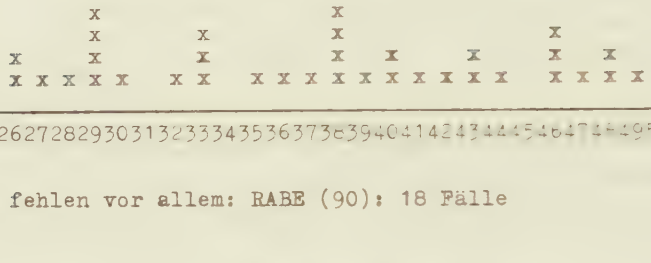
Sicherung der Befunde:

angiographisch:	79
autoptisch:	15
angiographisch und autoptisch:	7
nur klinisch:	23

In 49 Fällen konnte bei bestehenden klinischen Zeichen angiographisch ein Befund nicht (mehr ?) erbracht werden, in einem Fall konnte auch die Autopsie keine Klärung bringen.

P a t i e n t i n n e n <u>m i t</u> R i s i k o f a k t o r e n:
(n = 52)

<u>Altersverteilung</u> (n = 35):



Es fehlen vor allem: RABE (90): 18 Fälle

<u>Lokalisation der cerebrovasculären Insulte (n = 43):</u>

Arterieller Bereich:	36
Venöser Bereich:	5
Art. und ven. Bereich:	2
Carotisbereich:	19
Vertebrobasilarbereich:	2

<u>Differenzierung der Befunde im art. Gefäßbereich:</u>
(Subtotale bzw. totale Verschlüsse)

		links	rechts	undiff.
A. carotis int.:		1	1	
Carotisbifurcatio:				1
A. cerebri media:		2	4	3
Aa parietales:	1			
Arterien (multipel):	1			
A. basilaris:	1			
A. vertebralis:		1	1	

Differenzierung der Befunde im ven. Gefäßbereich:
(Totale Verschlüsse)

Sinus (multipel):	1
Sinus sag. sup.:	2
Venen (multipel):	3
Corticale Venen:	1
Tiefe Venen:	1
V. cerebri magna:	1

Sicherung der Befunde:

angiographisch:	21
angiographisch und autoptisch:	4
nur klinisch:	4

In 6 Fällen konnte bei bestehenden klinischen Zeichen ein Befund angiographisch nicht erbracht werden.

Dauer der Medikation bis zum Auftreten cerebraler Symptome:

x: Fälle ohne Risikofaktoren
o: Fälle mit Risikofaktoren

Es fehlen vor allem:

BERGERON (11): 6 Fälle: durchschn. 16 Mon.
2 Fälle unter 12 Mon.
1 Fall: 30 Mon.

FOGELHOLM (30): 15 Fälle: 3-6 Mon.
durchschn. 14 Mon.

GARDNER (34): 6 Fälle: bis zu 14 Mon.

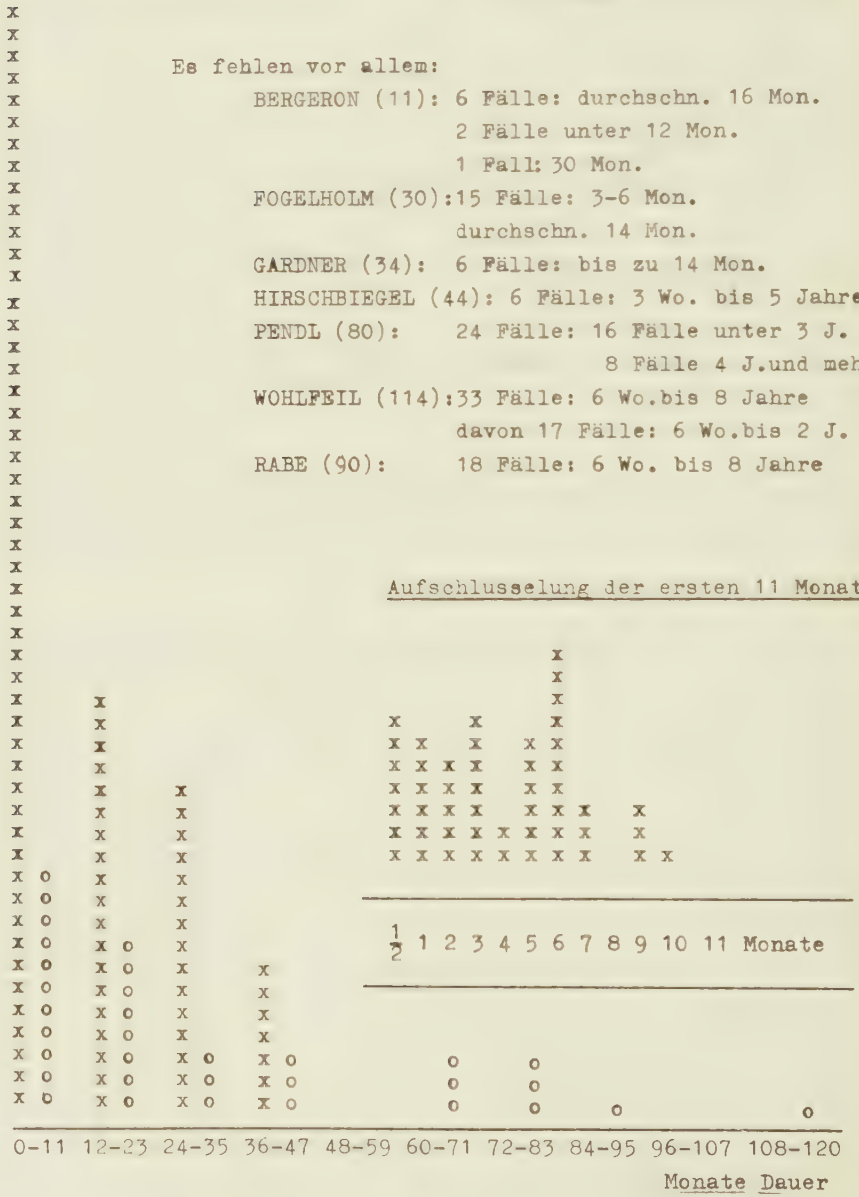
HIRSCHBIEGEL (44): 6 Fälle: 3 Wo. bis 5 Jahre

PENDL (80): 24 Fälle: 16 Fälle unter 3 J.
8 Fälle 4 J.und mehr

WOHLFEIL (114): 33 Fälle: 6 Wo.bis 8 Jahre
davon 17 Fälle: 6 Wo.bis 2 J.

RABE (90): 18 Fälle: 6 Wo. bis 8 Jahre

Aufschlusselung der ersten 11 Monate:

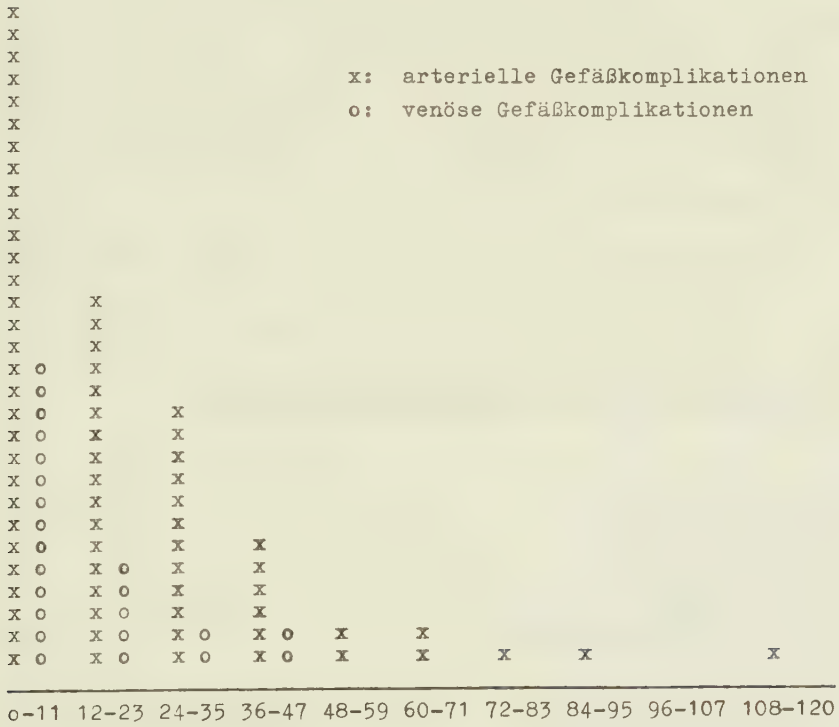


Aus der Aufschlüsselung der ersten 11 Monate geht hervor, daß bei der Hälfte der Patientinnen ohne Risikofaktoren, von denen Angaben vorhanden sind, die Komplikationen in den ersten 7 Monaten auftraten.

Auftreten von Komplikationen in arteriellen und venösen Gefäßen während der Medikation: (n = 95)

(Verwertet wurden Angaben aus beiden Patientenkollektiven: mit und ohne Risikofaktoren)

x: arterielle Gefäßkomplikationen
o: venöse Gefäßkomplikationen



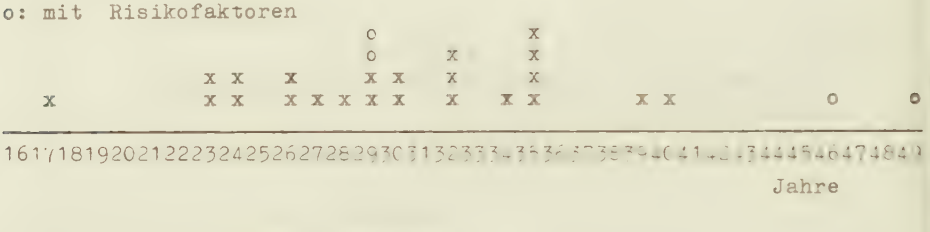
Art des Auftretens der Symptome:

Komplikationen im:	akut:	nicht akut:
art.Gefäßbereich:	51	27
ven.Gefäßbereich:	3	13

T o d e s f ä l l e : (n = 27)

Altersverteilung: Es fehlen: INMAN (49): 5 Fälle
PENDL (80): 1 Fall

x: ohne Risikofaktoren
o: mit Risikofaktoren



Lokalisation der Gefäßverschlüsse:

Verschluß von Arterien: 16
Verschluß von venösen Gefäßen: 12
Verschluß von art. und ven. Gefäßen: 1

Die Verschlüsse lagen:

im Carotisbereich: 12
im Basilaris-/Vertebralisbereich: 4
im Carotis- und Basilaris-/Vertebralisbereich: 1

Differenzierung der Verschlüsse arterieller Gefäße:

		links:	rechts:
A.carotis int.:		3	2
A.cerebri media:		4	4
A.cerebri anterior:		2	1
A.carotis externa:			1
Truncus brachiocephalicus:	1		
A.basilaris:	3		
A.vertebralis:			2
A.cerebri posterior:		1	2
A.cerebelli inferior:			1

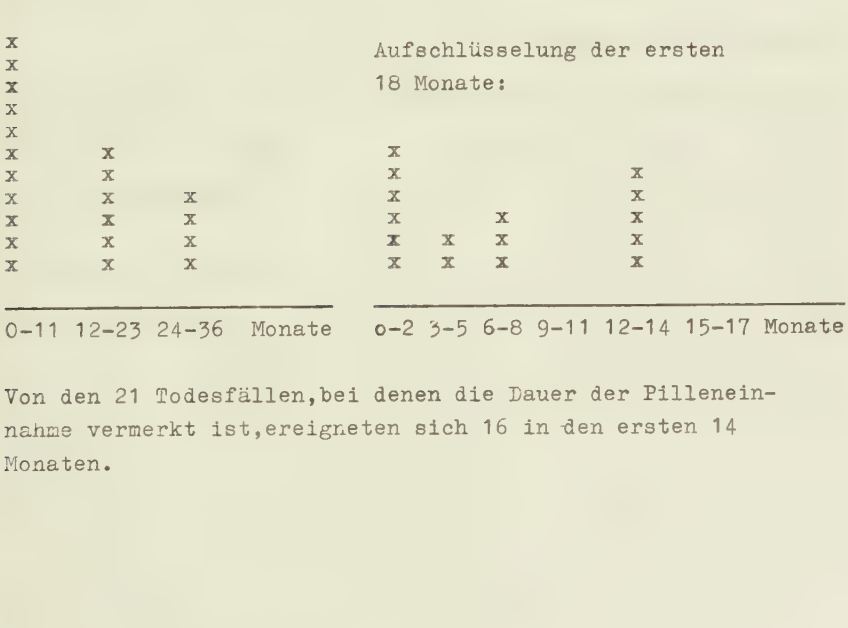
Differenzierung der Verschlüsse venöser Gefäße:

		links:	rechts:	undiff.:
Sinus (multipel):	4			
Sinus sagittalis sup.:	7			
Sinus transversus:		1	2	1
Venen (multipel):	6			
Corticale Venen:	1			
Brückenvenen:	2			
V.jugularis interna:			1	

Gesichert wurden diese Befunde:

angiographisch:	1
autoptisch:	14
angiographisch und autoptisch:	7

Dauer der Pilleneinnahme: (n = 21)



Von den 21 Todesfällen,bei denen die Dauer der Pilleneinnahme vermerkt ist,ereigneten sich 16 in den ersten 14 Monaten.

Ö s t r o g e n g e h a l t e i n z e l n e r P r e p a r a t e:

Hohe Östrogendosis:

Äthinylöstradiol: 0,100 mg (entspricht etwa[1]) Mestranol: 0,150 mg

Menoquens (Sequenzpräp.)
Kombiquens (Sequenzpräp.)
Oragonal (Sequenzpräp.)
Nuvacon

Lyndiol (Komb.präp.)
Noracyclin (Komb.präp.)

Mittlere Östrogendosis:

Mestranol: 0,100 mg

Norinyl 2 (Komb.präp.)
Ortho-Novum (Komb.präp.)
Conovid-E (Komb.präp.)
Ovulen (Komb.präp.)
Aconcen (Komb.präp.)

Niedrige Östrogendosis:

Äthinylöstradiol: 0,05 mg (entspricht etwa[1]) Mestranol: 0,075 mg

Anovlar (Kombinationspräp.)
Duoluton (Komb.präp.)
Etalontin (Komb.präp.)
Eugynon (Komb.präp.)
Lyndiol (Komb.präp.)
Neogynon (Komb.präp.)
Planovin (Komb.präp.)
Stediril (Komb.präp.)
Gynovlar (Komb.präp.)

Lyndiol (Komb.präp.)

Mestranol: 0,08 bzw. 0,075 mg

Ovanon (Sequ.präp.)

Mestranol: 0,050 mg

Norinyl 1

1) Nach LUDWIG (68)

Häufigkeit der Benützung der einzelnen Präparate:

Präparat:	benützt von Patientinnen:			
(niedrige Östrogendosis)	ohne Risikofaktoren:	davon gestorben:	mit Risikofakt.:	davon gest.:
Anovlar:	17	2	1	
Duoluton:			1	
Etalontin:	1			
Eugynon:	20		13	
Gynovlar:	2	1		
Lyndiol:	11	2	9	1
Neogynon:	2	1		
Norinyl:	3			
Planovin:	4		1	
Stediril:	1		1	
(mittlere Östrogendosis)				
Aconcen:	3		3	
Conovid-E:	3	1		
Ortho-Novum:	3	1	3	1
Ovanon:	2			
Ovulen:	9	2	2	
(hohe Östrogendosis)				
Kombiquens:			1	
Menoquens:			1	
Noracyclin:	3	1	4	
Nuvacon:	1	1		
Oragonal:			1	

Ebenfalls Verwendung fanden folgende Präparate:

Präparat:	benützt von Patientinnen:			
	ohne Risikofakt.:	davon gest.:	mit Risikofakt.:	davon gest.:
Anacylon:			1	
Enavid:	4	1	4	1
Estirona:	2			
Infecundin:	1	1		
Metrulen:			1	1
Norlutin:	1			
Progynon:	1			
Proluton:	1			
Sequens:	1			

Eigene Beobachtungen:

An der II. Medizinischen Universitätsklinik München fanden sich im weiblichen Krankengut aus den Jahren 1971 - 1973 insgesamt 66 Fälle mit cerebrovasculären Komplikationen. 23 Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Erkrankung jünger als 45 Jahre. Von diesen wiederum nahmen 18 Patientinnen Ovulationshemmer. Die übrigen 5 Frauen wiesen mit einer Ausnahme eine Prädisposition für ein thromboembolisches Ereignis auf.

6 der 18 Frauen, die Antikonzeptiva einnahmen, hatten intermittierende cerebrale Ischämien; in 4 Fällen konnten Risikofaktoren nachgewiesen werden, während in den verbleibenden 8 Fällen mit cerebrovasculären Insulten trotz Anamnese und klinischer Untersuchung die Genese der Erkrankung unklar blieb.

Altersverteilung der Fälle mit cerebralen Gefäßkomplikationen:

x: ohne "Pille" oder älter als 45 J. (n = 66)
o: mit "Pille".

15-19	-24	-29	-34	-39	-44	-49	-54	-59	-64	-69	-74	-79	-84	-89	-94
				x							x				
				x							x				
				x	x						x				
		x		o	x			x	x	x	x	x	x		
		o		o	x	x		x	x	x	x	x	x		
		o		o	o	x		x	x	x	x	x	x		
o	o	o	o	o	o	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
o	o	o	o	o	o	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

Lebensjahre

15-19 Jahre: B.A.;Sch.U.
20-24 Jahre: K.A.;W.I.
25-29 Jahre: H.S.;L.A.;N.Ch.;P.I.;Sch.A.
30-34 Jahre: L.I.;W.I.
35-39 Jahre: E.M.;F.E.;F.U.;H.E.;J.Th.;M.F.;P.A.;W.M.
40-44 Jahre: L.M.;M.M.;P.R.;Z.B.

Patientinnen mit cerebralen Gefäßkomplikationen und Risikofaktoren ohne Ovulationshemmer:

Name:	Alter:	Risikofaktoren:	Datum d. Ereign.:	Symptome:	Befund-erhebung:	Befund:	Schwangersch.:	Verlauf:
F.E.	35	Thrombophleb., MJ,MS III, AJ(II) Am 23.11.70 Klappenersatz	12.4.71	plötzl.inkompl. Hemipar. re. mit Dysphasie	EEG	Hemi li. temporozentr.,der sich zurückbildet	Aborte:1960 (Mens V) 1962(M.II) Partus:1964,1966	Besserung
L.A.	26	1970:Adrenalektomie, III.1972: Hypophysektomie, Vorhofseptumdefekt, ev. Endokarditis lenta	30.5.73	Kopfschmerz Doppelsehen Erbrechen Abducenspar.	klin.	Sin.cavernthrombose od. umschr. Blutung	keine	Besserung
M.F.	34	juv.Diab.mell., Glomerulosklerose, ren. Hypertonus von 220/100	12.6.71	Hemiparese rechts	Angiographie	degen.Schlängelung, kein Verschluß; EEG: ∅	Partus: 1962:M VIII, Rh.-inkomp. 1963:M VIII, gest. am 2.Tag 1964:Abbruch im 4.Mon.,Ut.exst.	gute Besserung
P.R.	41	Adipositas (172cm/97 kg), RR: 140/90	16.8.70	Schwindel, Übelkeit, Gangunsicherheit,Dysphasie, Schwäche in Arm und Bein links	EEG	EEG:∅ Hirndurchblutung:∅	Abort: Mens III	gute Besserung

Patientinnen mit Risikofaktoren und mit Ovulationshemmern:

Name:	Alter:	Präp.:	Dauer:	Risikofaktoren:	Datum d. Ereign.:	Symptome:	Befund:	Schwangersch.:	Verlauf:
B.A.	18	?	?	Herzklappenfehler	7.3.72	Hemiparese re.		Partus: 1971	Besserung
L.M.	44	Duoluton	6 Wo.	Hyperlipidämie IV	18.10.71	Monoparese d.re. Beins	A.cer.ant. li.	5 Partus; das 3. Kind starb an Rh-inkomp.	gute Besserung
P.I.	27	?	4 J.	Raynoudsyndrom, 40 Zigar./die	?	flüchtige Hemiparese li. Sehstörungen	EEG: diskr. Herd re. präzentral, cerebr.Ischämie		Heilung
W.I.	21	?	?	MS III			Mediagebiet re.		Heilung

Patientinnen mit intermittierenden cerebralen Ischämien unter Ovulationshemmern:

Name:	Alter:	Präp.:	Dauer:	Risikofaktoren:	Symptome:	Befund:	Schwangersch.:	Verlauf:
E.M.	39	Mikro-gynon	1 J.	seit Jahren Schwindel, Hypotonie	Bewußtseins-störungen seit einigen Jahren	Stenose der A.car.int.re.	2 Aborte	
F.U.	39	Anovlar, Eugynon, Anacyclin	9 J.		Drehschwindel, Gangunsicherheit, Erbrechen	intermitt. Ischämie des Basilarisgeb.	Partus: 1955/57	
H.S.	27	Eugynon, Neogynon	5 J.	leichte orthost. Dysregul.	Sehstörungen, Schwindel, pelzig. Gefühl an Arm u.Bein links	intermitt. cerebr. Ischämie	Partus: 1968	
M.M,	43	Ovanon	2 J.		Schleiersehen, Stauungspa-pille links	Zentralvenen-thrombose li.		Heilung
P.A.	37	?	9 Mon.	einzelne ES im EKG	Benommenheit, Schwindel und Orientierungs-störungen	intermitt. cerebr. Ischämie		
W.J.	33	Lyndiol	?		Pelz.Gefühl an Händen und Füßen und li. Hüfte; KHV und FNV li. unsicher, BHR er-loschen	intermitt. cerebr. Ischämie		

Patientinnen mit cerebrovasculären Insulten unter Ovulationshemmern:

Name:	Alter:	Präp.:	Dauer:	Dat.d. Ereign.:	Symptome:	Befund:	Schwangersch.:	Verlauf:
H.E.	39	Neo-gynon	40 Mon.	9.07.73	Heft.Kopfschmerz, Übelkeit, Lichtempfindlichkeit	EEG: Veränderungen frontal bds.		Besserung
K.A.	22	?	2.J.	22.09.72	Somnolenz, Hemiparese links	Ang.: Verschluß d.A. cer. med. re. EEG: ausgeprägter Herd über re. Hemisphäre Echo: Verschiebung um 5mm nach links		Heilung
L.I.	31	?	9 Mon.	9.03.73	Facialisparese und Armparese li. pos. Babinski li.	11.72: Kleinere Verschlüsse im opercularen Gebiet 12.03.73: Verschluß d. A.cer.media re. 29.03.73: Verschluß d. A. pericallosa, d. R. präzentralis u. d.A.cerebri post.li.	Partus: 1967	geringe Besserung
N.Ch.	25	Eugynon	4 J.	.02.74	Nackenkopfschmerz, Schwindel, Ohrensausen, Stauungspap.	Pseudotumor cerebri		Besserung
Sch.A.	28	Ovanon	15 Mon.	12.10.72	Sprachstör.,Hemipar. li.,Augenparese, Parese d.Larynx - u. Zungenmuskulatur	Verschluß der A. basilaris	Partus: 1968/71	Besserung

Name:	Alter:	Präp.:	Dauer:	Dat.d. Ereign.:	Symptome:	Befund:	Schwangersch.:	Verlauf:
Sch.U.	19	?	18 Mon.	09.71	Kopfschmerzen, Brechen, Nackensteife, Sehstörungen, Stauungspap. mit Blutungen, Paraesthesien in d.Fingerspitzen	ausgedehnte Sinusthrombosen		Heilung
W.M.	36	Eugynon	6 J.	08.12.72	Kopfschmerzen, Hemiparese re., kompl. motor. u. sensor. Aphasie	Ang:Verschluß d. A.cer.med.re. Carotisstenose re. u.li. EEG:Ausged. Herd li.	Partus: 1956 1958 1963	geringe Besserung
Z.B.	40	Lyndiol	einige Jahre	09.06.73	Apallisches Syndrom	Ang:Ausgedehnte Thrombosen im Basilarisgebiet, dünnlumige A.car.int.li. EEG:bilat.hohe,langsame - Wellen	4 Partus	Siechtum

Cerebrovasculärer Insult ohne Risikofaktoren ohne Ovulationshemmer:

J.Th.	36	?	?	27.09.72	Schwindel,Parästhes. re.in Arm, Bein u. Gesicht, Horner-Synd. Brechen, Paresen von IX.,X., u. XI. Hirnnerv (Wallenbergsyndrom)	Ang:Thrombosierung der A.vertebr. sin.		Besserung

Kasuistik

Fall 1: Frl. B.A., geboren am 29.10.53, erlitt am 7.3.1972 eine Hemiparese rechts und wurde daraufhin in einem auswärtigen Krankenhaus untergebracht. Im November 1972 stellte sie sich ambulant zur neurologischen Nachuntersuchung vor.
Zu dem akuten Ereignis kam es wahrscheinlich infolge einer Hirnembolie bei Herzklappenfehler. Auf Befragen hin schildert die Patientin, daß ihr Gang wieder sicher sei, die rechte Hand sei aber noch nicht voll funktionsfähig, was sich besonders beim Schreiben und Essen zeige.
Am rechten Bein fanden sich noch gesteigerte Patellarsehnen- und Achillessehnenreflexe. Die Bauchhautreflexe rechts waren abgeschwächt. Als einziges Pyramidenzeichen lag noch ein positiver Trömner vor.
Zur Zeit des Insultes nahm die Patientin Antiovulantien ein.

Fall 2: Frau L.M., geboren am 24.2.1927, erlitt am 18.10.1971 eine plötzliche komplette Parese des rechten Beines und wurde deshalb vom 19.10. bis 27.11.1971 stationär behandelt.
Anamnestisch war in Erfahrung zu bringen, daß die Patientin bereits 3 Wochen zuvor nach Putzarbeiten ein "komisches" Gefühl im rechten Bein verspürte, das sich nach einigen Minuten wieder verflüchtigte. Etwas später fühlte sie sich nach der Arbeit schwindelig und wollte sich eine Zigarette anzünden. Diese fiel ihr aber aus der rechten Hand.
Klinisch wurden ein positiver Babinski rechts und fehlende Bauchhautreflexe festgestellt. Ein Vitium cordis konnte ausgeschlossen werden.
Bei sonst normalen Laborwerten fiel eine Erhöhung der Triglyceride auf 238 mg% (Serumcholesterin: 236 mg%) Eine Elektrophorese erbrachte als Diagnose eine Hyperlipoproteinämie Typ IV.
EEG, Echoenzephalogramm und Hirnszintigramm waren normal. Bei der linksseitigen Carotisangiographie zeigte sich ein Verschluß der A. cerebri anterior neben einer vermehrten Gefäßschlängelung.
Unter symptomatischer Therapie mit Massage und Bewegungsübungen bildete sich die Parese bis auf eine Unsicherheit beim Treppensteigen weitgehend zurück.
Frau L. hatte seit September 1971 einen Monat lang das Präparat Duoluton benützt.

Fall 3: Frau P.J., geboren am 27.2.1944, befand sich vom 20.4. bis 10.5.1971 in stationärer Behandlung.
Es handelte sich um den Zustand nach cerebraler Ischämie mit flüchtiger Hemiparese links, ein Raynaudsyndrom und eine diffuse Alopezie.
Seit etwa 7 Jahren litt die Patientin, die eine starke Raucherin war, an kalten Händen und Füßen.
Eine Woche vor ihrem Klinikaufenthalt bemerkte sie plötzlich eine Schwäche im linken Arm und konnte nicht mehr stehen. Sie gibt ein kurzfristiges Gefühl einer schweren Zunge an. Nach 10 Minuten habe sie sich wieder wohlgefühlt.
Bei der internistischen Untersuchung fiel eine ausgeprägte Akrozyanose und die Alopezie ins Auge. Der neurologische Befund war unauffällig.
Im EEG ein diskreter Herd rechts präzentral bis zentral, der bei späteren Kontrollen nicht mehr nachzuweisen war. Da sich im peripheren Blutbild ein Hb von 16,9g%, 5,02 Mill. Erythrozyten, 16 200 Leukozyten ohne Blutsenkungsbeschleunigung und - laut Elektrophorese - ohne entzündliche Veränderungen fanden, mußte eine Polycythamie ausgeschlossen werden. Dies gelang durch eine Beckenkammbiopsie und palpatorische und szintigraphische Untersuchung von Leber und Milz. Auf dringendes Anraten schränkte Frau P. den Nikotingenuß drastisch ein. Parallel dazu normalisierten sich bei weiteren Kontrollblutbildern die erhöhten Werte.
Seit 4 Jahren nimmt die Patientin die Pille.

Fall 4: Bei Frau W.J., geb. am 23.2.1952, lief am 1.11.1973 eine flüchtige Hirnembolie im Gebiet der A. cerebri media ab.
4 Monate später stellte sie sich zur Kontrolle vor. Dabei fanden sich keinerlei neurologische Ausfälle mehr. Reflexverhalten, Motorik, Sensibilität und Koordination sind nicht gestört.
Im EEG sind keine Residuen einer abgelaufenen Embolie mehr faßbar.
Anamnestisch äußert die Patientin häufige Tonsillitiden. Außerdem liegt eine Belastungsdyspnoe vor bei bestehender Mitralstenose Grad III.
Zusätzlich wurden damals Ovulationshemmer eingenommen.

Fall 5: Frau E.M., geboren am 29.7.1934, befand sich vom 11.3. bis 16.3.1974 in stationärer Behandlung.
Sie kam in die Klinik, da sie kurzzeitig das Bewußtsein verloren habe und kollabiert war.
Aus der Anamnese geht hervor, daß die Patientin schon seit Jahren über Drehschwindelanfälle klagt. Die Hausärztin stellte wiederholt einen niedrigen Blutdruck fest. Während des stationären Aufenthaltes lagen die systolischen Werte jedoch bei 120 - 130 mm Hg. Eine deutliche Verschlechterung ihres Zustandes trat etwa 3 Wochen vor ihrer Einweisung auf. 3 bis 4 mal wöchentlich wurde sie für kurze Zeit bewußtlos und zwar stets am Morgen. Neben diesen Attacken traten gehäuftes Erbrechen und Frontalkopfschmerz auf. Die Labordiagnostik förderte keine Anhaltspunkte für ein Krankheitsgeschehen zutage, das für diese cerebralen Ischämien verantwortlich zu machen war. Die Familienanamnese war ebenso unergiebig.
Bei der internistischen Untersuchung fiel ein leises Hin- und Hergeräusch über dem rechten Carotisbereich auf. Beide Achillessehnenreflexe waren erloschen, Patellarsehnenreflexe und Armreflexe waren nicht sicher auslösbar. Eine rechtseitige Carotisangiographie erbrachte eine ca. 3 cm lange Stenosierung der A. carotis interna, etwa 2 cm oberhalb der Gabelung.
EEG und Echoenzephalogramm ergaben keinen Hinweis auf pathologische Veränderungen.
Frau E. nahm seit einem Jahr unregelmäßig das Präparat Mikrogynon.

Fall 6: Frau F.U., geb. am 13.2.1934, sprach hier an der Klinik wegen starker, länger anhaltender Schwindelanfälle vor und wurde am 3.7.1973 für 4 Tage zur stationären Überwachung aufgenommen.
Die 39- jährige Patientin hatte schon seit 3 Jahren rechtsbetonte, halbseitige Kopfschmerzen. Einige Tage vor Aufnahme kam es zu Übelkeit mit Erbrechen, Schweißausbruch und Drehschwindel, so daß sie das Bett hüten mußte. Doppelbilder traten nicht auf.
Neurologisch zu sichern waren lediglich ein Endstellungsnystagmus mit geringer rotatorischer Komponente, ein Vertikalnystagmus, unsicherer Gang mit Abweichen beim Seiltänzergang und geringes Schwanken beim Romberg. Die laborchemischen Werte waren unauffällig.

EEG und Schädelröntgenbild erbrachten keinen Hinweis auf einen Krankheitsprozess, lediglich im Hirnszintigramm fanden sich parietooccipital diskrete Zeichen eines Gefaßprozesses.
Seit 9 Jahren nimmt die Patientin Kontrazeptiva ein, früher Anovlar und Eugynon, zuletzt Anacyclin.

Fall 7: Frau H.G., geb. am 9.3.1946, befand sich vom 23.7. bis 27.7.1973 in stationärer Beobachtung.
6 Wochen vor Aufnahme bemerkte sie, während sie beim Grillen ins Feuer schaute, daß sie ihre Umgebung nur mehr sehr unscharf erkennen konnte. Zugleich registrierte sie einen leichten Schwankschwindel und leichtes Beklemmungsgefühl. Diese Symptome dauerten eine halbe Stunde an. Dieselben Beschwerden traten am gleichen Abend, 4 Stunden später, nochmals auf. Am nächsten Tag fühlte sie sich sehr erschöpft und abgespannt. Dieses Ereignis wiederholte sich noch 3 bis 4 mal, begleitet von einem Vernichtungsgefühl mit Todesangst. Zuletzt sei der linke Arm und das linke Bein für einige Stunden eingeschlafen. Darauf sei sie 3 Wochen lang beschwerdefrei gewesen. Trotz Röntgenaufnahme des Schädels, EEG und Hirnszintigramm ergab sich während der stationären Überwachung kein Anhaltspunkt für eine krankhafte Veränderung mehr.
Seit der Geburt ihres Sohnes vor 5 Jahren nahm Frau H. mit Unterbrechung die Medikamente Eugynon und Neogynon ein.

Fall 8: Frau M.M., geb. am 31.1.1930, mußte im August 1973 aufgrund einer Visusminderung am linken Auge, vermutlich infolge einer Zentralvenenthrombose, behandelt werden.
Die Patientin bemerkte vor einigen Tagen einen Schatten vor ihren Augen, ähnlich einem durchlöcherten Schleier. Schmerzen, Doppelbilder oder Erbrechen traten nicht auf, lediglich am linken Auge bestand ein geringes Spannungsgefuhl. 3 Tage später war die Sehfähigkeit wieder voll hergestellt.
Bei der Spiegelung bot der linke Augenhintergrund noch einige gestaute Venen, jedoch keine Blutungen oder sonstige Anomalien.

Eine neurologische Untersuchung erbrachte im Bereich der Peripherie keine Ausfälle.
Frau M. stand in den letzten beiden Jahren unter der Therapie von Ovanon.

Fall 9: Frau P.A., geb. am 8.5.1936, stürzte aus ihr unerfindlichen Gründen Ende August 1973 die U-Bahntreppe hinab. Nach dem Sturz war sie lediglich etwas benommen. Ein 2. Sturz von der Treppe ereignete sich Anfang Oktober. Einige Tage später habe sie für etliche Momente die Orientierung verloren und beim Wäscheaufhängen mit der Klammer an der Leine vorbeigegriffen. Schließlich sei ihr hinter dem Steuer des Wagens "komisch" geworden, so daß sie kurzzeitig anhalten mußte. Daraufhin stellte sie sich ambulant zur Untersuchung vor.
Von internistischer und neurologischer Seite konnte kein krankhafter Befund oder Ausfall festgestellt werden. Die Labordiagnostik lieferte ebenfalls normale Werte. Nur im EKG fanden sich eingestreute Extrasystolen sowie eine geringgradige Störung im Erregungsrückgang. Vermutlich handelte es sich um eine leichte cerebrale Ischämie.
Frau P. stand seit längerer Zeit wegen Zyklusunregelmäßigkeiten und Dysmenorrhöen unter Behandlung mit Antikonzeptiva.

Fall 10: Frau W.J., geb. am 1.7.1939, befand sich vom 27.8. bis 30.8.1973 stationär in der Klinik zur Abklärung des Verdachtes auf eine Enzephalomyelitis disseminata, für die sich jedoch im Laufe der weiteren Untersuchung keinerlei Anhalt fand.
1970 traten erstmals Mißempfindungen mit pelzigem Gefühl im Bereich der linken Hand- und Fußflächen auf. Diese Beschwerden gingen wieder zurück, um 2 Jahre später, im November 1972, wieder aufzutauchen, begleitet von einer Gefühllosigkeit im Bereich der linken Hüfte.
Die internistische Untersuchung ergab keinerlei krankhaften Befund. Neurologisch fielen auf eine Minderung der groben Kraft des linken Armes und unsichere Fingernase- und Kniehackenversuche links.
EEG, Hirnszintigramm und Liquor waren normal.
Aus der Anamnese geht hervor, daß Frau W. wegen ihrer unregelmäßigen Menses 1968 und 1972 für jeweils 3 bis 4 Monate Lyndiol verschrieben wurde. Diese Medikation behielt die Patientin bis zur Klinikaufnahme bei.

Fall 11: Frau H.E., geboren am 17.11.1933, verspürte am 9.7.1973 plötzlich heftige Kopfschmerzen im Hinterkopf, begleitet von Übelkeit, Lichtüberempfindlichkeit und kurzem Rauschen im linken Ohr.
Bei der folgenden Untersuchung fielen eine Lidschwellung rechts, ein angedeuteter Meningismus und eine geringe Pelzigkeit im Bereich des II. Trigeminusastes auf.
Mittels Liquor- und Blutdiagnostik konnten keine pathologischen Befunde erhoben werden. Ebenfalls unbeeintrachtigt war die Funktion von Hör- und Vestibularorgan. Lediglich im EEG zeigten sich lokale Anomalien über frontalen Regionen.
Frau H. hatte seit Ende 1969 (mit einer Pause zwischen Januar und September 1972) Neogynon eingenommen.

Fall 12: Am 22.9.1972 wurde nach Einweisung der Patientin K. A., geb. am 13.11.1949, eine Halbseitenlähmung links mit positivem Babinski und einer Déviation conjuguée festgestellt. Die Angiographie erbrachte einen kompletten Verschluß der Art. cerebri media rechts.
Im Echoenzephalogramm ergab sich eine Verschiebung der Mittellinie um 0,5 cm nach links.
Außerdem lag eine chronische Pyelonephritis bei einer BKS von 75/100 vor. Die linke Niere mußte 1969 aufgrund von Harnsäuresteinen entfernt werden. Die Leukozyten waren auf 22 000, das Serumkreatinin auf 2,16 mg% erhöht.
Eine floride Endokarditis, Hypertonus, ein Herzvitium, Lupus erythematodes und Diabetes mellitus konnten ausgeschlossen werden. Serumcholesterin und Triglyceride lagen im Normbereich. Für generalisierte Gefäßprozesse ergab sich kein Anhalt.
Die Patientin hatte 2 Jahre regelmäßig Antikonzeptiva eingenommen.
Bei Entlassung nach 7 Wochen hatte sich die Parese bis auf eine geringe Spastik im Bereich der linken Hand völlig zurückgebildet.

Fall 13: Frau L.J., geboren am 10.2.1942, wurde am 9.3.1973 mit dem Bild einer inkompletten Hemiparese links stationär aufgenommen. Es bestand eine spastische Halbseitenparese mit vorwiegender Armparese und positivem Babinski links.

Abb. 1: Pat. L.I.,31 Jahre;
Carotisangiogramm rechts, seitl. Aufnahme
Hochgradige Stenose der A. cerebri media re.(90 %)

Abb. 2: Pat. L.I., 31 Jahre
Carotisangiogramm re., a.-p.-Aufnahme
Inkomplette,spastische,armbetonte
Hemiparese links

Der Liquor war normal, EEG und Szintigramm lieferten den Befund eines massiven Herdes in der rechten Hemisphäre. Ein Karotisangiogramm rechts am 12.3. erbrachte einen etwa 90%igen Verschluß der Art. cerebri media rechts. Am 29.3.1973 wurde in einem weiteren Angiogramm eine Verlegung der A. pericallosa links, des Ramus präzentralis und der A. cerebri posterior links festgestellt.
In der Anamnese konnte lediglich ein leichter Auffahrunfall am 8.9.1972 eruiert werden. (Abb. 1 und 2).
Ein klinisch erhobener Verdacht auf eine Livedo racemosa ließ sich muskelbioptisch, immundiagnostisch und elektromyographisch nicht sichern.
Seit der Geburt ihres 2. Kindes 1972 nimmt Frau L. die Pille.

Fall 14: Frau N.Ch., geb. am 8.10.1948, kam am 4.3.1974 für 13 Tage zur stationären Überwachung in die hiesige Klinik. 3 Wochen zuvor stellten sich ziemlich schnell Nackenkopfschmerzen und Drehschwindel ein, der vor allem bei raschen Kopfbewegungen auftrat. Eine Woche darauf habe sie auf dem rechten, später auch auf dem linken Auge nur mehr verschwommen- wie durch Nebel- gesehen und habe dabei weiße Flecken vor den Augen gehabt.
Die internistische Untersuchung erbrachte außer einer leichten diffusen Struma keinen wesentlichen krankhaften Befund.
Laborchemisch fiel nur eine mäßig erhöhte BKS von 23/50 auf.
Peripher neurologisch waren keinerlei Ausfälle auszumachen.
Aus der Anamnese ist hervorzuheben, daß Frau N. im Februar 1973 vom Pferd stürzte. Dabei sei sie benommen gewesen, habe Lichtblitze gesehen und Schwierigkeiten gehabt, das Gleichgewicht zu halten.
Es wurde ein entrundetes und vergrößertes Foramen ovale rechts gesehen. Deshalb mußte vor allem ein Kleinhirnbrückenwinkeltumor ausgeschlossen werden, zumal eine augenärztliche Untersuchung den Befund von Stauungspapillen von 2 - 3 dptr. ergab. Hirnstrombild, Audiogramm und Prüfung der Vestibularorganfunktion widerlegten diesen Verdacht. Angiogramme der A. vertebralis links und der A. carotis rechts lieferten ebenfalls keinen Hinweis auf ein pathologisches Geschehen, so daß die Diagnose eines Pseudotumor cerebri gestellt wurde. Unter der Behandlung mit Aldactone ergab sich bald eine Besserung der Stauungspapillen.
Frau N. nahm seit 4 Jahren Eugynon.

Fall 15: Frau Sch.A., geboren am 24.2.1944, wurde am 12.10.1972 mit einem Verschluß der A. basilaris in die Klinik eingewiesen.
3 Tage vor dem akuten Ereignis fiel einer Nachbarin der Patientin ein langsamer Augenaufschlag auf. Am 11. und 12.10. verspürte Frau Sch. starke Kopfschmerzen. Am späten Nachmittag sei sie dann zu Boden gestürzt und konnte sich nicht mehr rühren. Unmittelbar vor dem Sturz habe sie starke Augenschmerzen bekommen.
Der Verschluß der A. basilaris konnte angiographisch gesichert werden.
Das EEG zeigte leichte Allgemeinveränderungen ohne Herdbefund.
Neben einer Hemiparese links bot Frau Sch. Störungen der bulbärversorgten Muskulatur sowie der Augenmuskeln. Die vorhandene Sprachstörung bildete sich jedoch innerhalb von 4 Tagen gut zurück. Besonders auffällig war ein unmotiviertes Lachen auf geringste Zuwendung hin. Der Zustand der Patientin besserte sich erstaunlich schnell, eine weitere Rehabilitation war aber vonnöten.
Die Laborwerte waren unauffällig, doch der Blutdruck schwankte stark zwischen Werten von 140/80 und 190/130, als 5 Tage nach der Einlieferung eine erneute Verschlechterung eintrat.
In der Anamnese führt die Patientin eine Milch- und Eiweißallergie mit 6 Jahren, eine Nierenentzündung mit 9 Jahren und eine Thromboseneigung der Mutter an.
Seit Sommer 1971 nahm Frau Sch. regelmäßig das Präparat Ovanon ein.

Fall 16: Frl. Sch.U., geboren am 16.1.1952, war an der hiesigen Klinik in ambulanter Behandlung.
Mitte September 1971 war es plötzlich zu einer deutlichen Zunahme von Kopfschmerzen, die seit 6 Jahren gelegentlich, - vor allem wetterabhängig - auftraten und zu Erbrechen gekommen. Sie verzeichnete eine leichte Nackensteifigkeit, Paraesthesien in den Fingerspitzen beider Hände und Doppelbilder bei Blick nach rechts.
Während des stationären Aufenthaltes in einer auswärtigen Klinik wurde das Fehlen der Bizepssehnenreflexe und der Radiusperiostreflexe an den Armen, der Patellarsehnenreflexe an den Beinen und eine Abducensparese rechts festgestellt. Bei der Augenspiegelung boten sich beidseits Stauungspapillen und frische Blutungen, rechts stärker als links. Liquor und sämtliche Laborwerte waren normal.

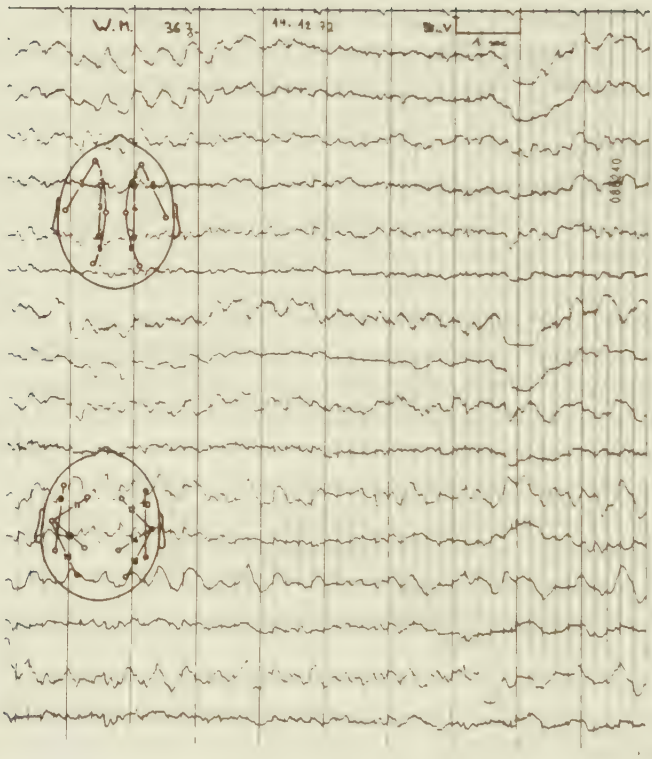


Abb. 3:
EEG der Pat. W. M. (36 J):
Ausgedehnter Herdbefund über der linken Hemisphäre
mit Maximum temporozentral.
Komplette Hemiparese rechts; stuporöser Zustand.

Nach eindeutiger Besserung kam es zu erneuter kompletter Abducensparese, aber diesmal links mit Stauungspapillen von 3 dptr. rechts und 4 dptr. links.
In der Folgezeit besserte sich der Zustand kontinuierlich und anhaltend. Eine Abducensparese war nicht mehr nachzuweisen. Die Reflexe waren normal und die Stauungspapillen gingen zurück.
Hervorgerufen wurden diese Symptome durch eine nahezu vollständige Thrombosierung des Sinus longitudinalis, des Confluens und des Sinus transversus. Gesichert wurde dieser Befund durch Hirnszintigramm, sowie Vertebralis- und Carotisangiogramm links.
Frl. Sch. nahm 18 Monate Antikonzeptiva.

Fall 17: Frau W.M., geb. am 6.8.1936, wurde am 8.12.1972 stationär aufgenommen, nachdem sie morgens halbseitengelähmt in stuporösem Zustand in ihrem Bett aufgefunden wurde. Die Patientin konnte bereits Tage vor dem akuten Ereignis wegen anhaltender Kopfschmerzen nicht ihrer Arbeit nachgehen.
Eine Angiographie erbrachte eine Stenose der A. carotis rechts und links sowie einen Verschluß der A. cerebri media links. Elektroenzephalographisch fand sich ein ausgedehnter Herd im Bereich der ganzen linken Hemisphäre mit Maximum temporal und zentral, der sich, späteren Kontrollen zufolge, weitgehend zurückbildete. Der Blutdruck lag bei Aufnahme bei 175/75 mm Hg und stieg in den ersten Tagen auf Werte von 160/90 mm Hg. Die Laborwerte - unter anderem der von Antithrombin III - lagen im Bereich der Norm. (Abb. 3).
Risikofaktoren für diesen ausgedehnten Gefäßprozess fanden sich nicht. Für eine Endangiitis obliterans Winiwarter - Buerger gab es keinen Anhalt.
Im Verlauf von Monaten kam es trotz krankengymnastischer und logopädischer Betreuung nur zu einer sehr zögernden, mangelhaften Rückbildung der spastischen Hemiparese rechts und der motorisch-sensorischen Aphasie.
Vor Auftreten des Insultes hatte Frau W. 6 Jahre lang mit kurzen Pausen Eugynon eingenommen.

Fall 18: Frau Z.B., geboren am 10.4.1933, bemerkte 1969/70 erstmals Sehstörungen. 1970 sei sie für längere Zeit bewußtlos geworden.

Abb. 4:
Pat. Z.B. 40 Jahre;
Vertebralisangiogramm links; Kontrastmittelaussparung im Abgangsbereich der A. cerebri posterior aus der A. basilaris.

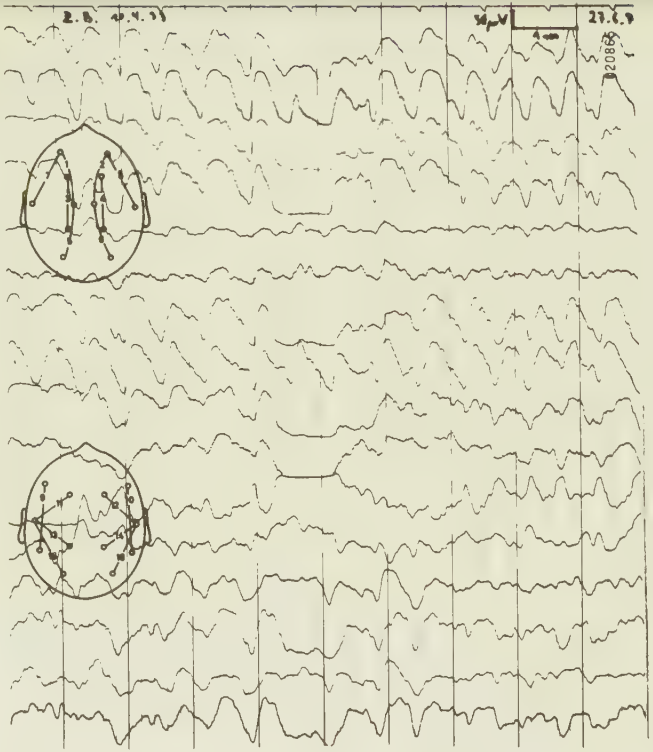


Abb. 5:
Pat. Z.B. (40 J); EEG-Befund vom 27.6.73:
Starke Frequenzverlangsamung mit einem dominierenden 2 c/s δ-Wellenrhythmus bilateral.

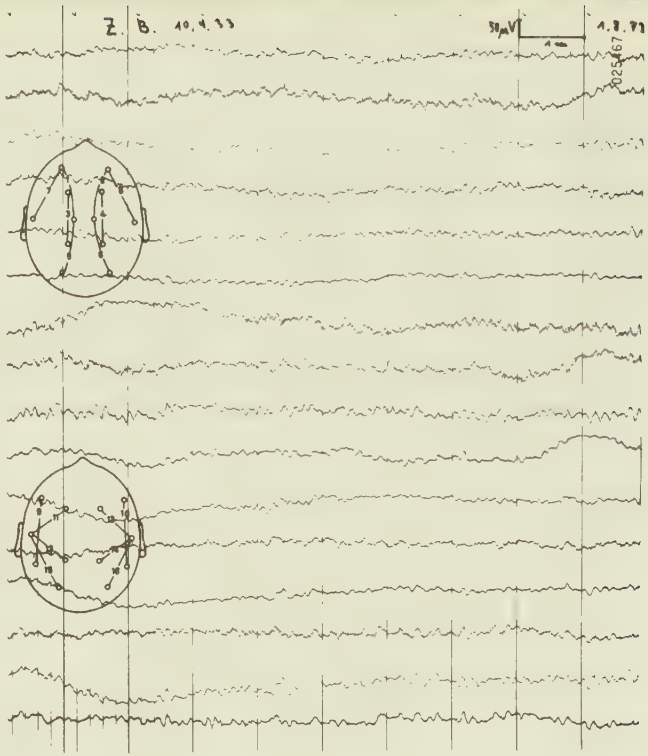


Abb. 6:
Pat. Z.B. (40 J); EEG-Befund vom 1.8.73:
Weitgehende Normalisierung der EEG-kurve mit einem seitengleichen 8-9 c/s α-Wellenrhythmus, der noch eine 5-6 c/s ϑ-Wellenüberlagerung zeigt.

Am 9.6.1973 traten nach heftigem Schwindel und Erbrechen eine Sehverschlechterung links und schließlich tiefe Bewußtlosigkeit auf. Es bot sich das typische Bild eines apallischen Syndroms bei kompletter Oculomotoriusparese beiderseits.
Angiographisch auffällig war eine dünnlumige A. carotis interna, etwa 2 cm oberhalb ihres Abganges bis zum Syphon. Im Vertebralisangiogramm links war eine deutliche Kontrastmittelaussparung der A. cerebri posterior links zu erkennen. Die neurologischen Ausfälle ließen ein appositionelles Thrombuswachstum im Basilarisstromgebiet vermuten. Das EEG war schwer allgemeinverändert und im Hirnszintigramm fand sich eine diffuse Impulsanreicherung von parieto-basal bis occipital. Obwohl der EEG-Befund sich im Verlauf von Wochen besserte und die Patientin einfachen Befehlen Folge leisten konnte, blieb der Zustand der Decerebration erhalten. (Abb. 4,5 und 6).
Beachtung verdient die Angabe in der Fremdanamnese, daß Frau Z. nach 4 normalen Geburten jedes Mal eine Thrombophlebitis im Bereich beider Unterschenkel erlitten habe. Die Patientin hat wegen Zyklusstörungen bereits mehrere Jahre Lyndiol eingenommen.

Fall 19: Frau J.Th., geb. am 9.10.1935, erlitt am 27.9.1972 einen linksseitigen Vertebralisverschluß mit Wallenbergsyndrom und befand sich im Oktober 1972 4 Wochen hier in Behandlung.
Am Morgen des 27.9.1972 war Frau J. im Anschluß an eine Defäkation plötzlich schwindlig geworden und zu Boden gestürzt, aber bei Bewußtsein geblieben. Eine halbe Stunde später habe sie starke linksseitige Kopfschmerzen bekommen und zweimal erbrochen.
Bei Aufnahme fanden sich neurologisch folgende Störungen: Hornersyndrom links, Hypästhesie der linken Gesichtshälfte, schwache Abducensparese links mit Doppelbildern, Horizontal- und Vertikalnystagmus, nur geringgradige Hebung des Gaumensegels links, Schluckstörungen, kein Würgereflex, bulbäre Sprache, Fingernasenversuch links sehr unsicher, sonst Motorik und Reflexe normal. Starke Verminderung der Schmerz- und Temperaturempfindung; Lage- und Vibrationsempfinden beiderseits normal.
Der Quickwert lag bei 130%, Thrombozyten: 274 000, Leukozyten: 13 200;
Im linksseitigen Vertebralisangiogramm fand sich ein Kontrastmittelabbruch in der A. vertebralis sinistra, nahe der Einmündung in die A. basilaris. Im EEG lag links temporal ein rarifizierter Grundrhythmus mit verminderten Amplituden vor.
In der Folgezeit besserten sich Sprache und das Doppelbildersehen. Die Sensibilitätsstörungen blieben unverändert bestehen.

Patientinnen mit leichten, flüchtigen Erscheinungen unter Ovulationshemmern: (1973 und Beginn 1974)

	Name:	Alter:	Symptome:
1973:	D.B.	33	Schwindel
	H.E.	34	Kopfschmerz, Brechen
	L.Ch.	27	Kopfschmerz, Übelkeit, Augenflimmern
	M.B.	27	Kopfschmerz
	L.A.	27	Schwindel, Übelkeit, Brechen
	O.B.	31	Kopfschmerz, Sehstörungen
	S.B.	23	Kopfschmerz (3 Mon. zuvor Sturz vom Pferd)
	S.P.	29	Kopfschmerz, Übelkeit, Brechen
1974:	J.U.	37	Kopfschmerz, Übelkeit, Brechen bei bestehender Migräne
	K.H.	35	Kopfschmerz
	L.L.	41	Kopfschmerz
	M.Ch.	29	Kopfschmerz links
v.	W.U.	20	Kopfschmerz, Migräne

D i s k u s s i o n :

I. Epidemiologische Erhebungen:

Bereits 1963 befaßte sich in den Vereinigten Staaten die Food and Drug Administration mit Berichten über Morbidität und Mortalität während des Gebrauches von Enovid. 1966 wurden die ersten größeren Studien durchgeführt. In den USA wiederum von der Food and Drug Administration, in Großbritannien vom Committee on Safety of Drugs, vom Royal College of General Practicioners und vom Medical Research Council's Statistical Research Unit.

Studien aus Großbritannien:

Die Untersuchung, die vom Royal College of General Practicioners veranlaßt worden war (113), bringt das Ergebnis der Ermittlungen von 29 Ärzten. Diese befragten 147 Patientinnen von 15 - 49 Jahren, die an Thromboembolien litten. Zugleich wurde eine Kontrollgruppe von 294 Frauen nach Alter, Zahl der Geburten und Stand ausgewählt und gegenübergestellt. Bei Verschlüssen von Cerebral- und Coronargefäßen wurden aufgrund der geringen Zahl keine Schlüsse gezogen, jedoch bei Venenthrombosen und Lungenembolien mußte ein dreifach erhöhtes Risiko unter Ovulationshemmern festgestellt werden.

Der Bericht des Medical Research Council's Statistical Research Unit (108) über die Morbidität bei gleichzeitiger Behandlung mit Steroidhormonen befaßt sich mit dem Krankengut von 19 Kliniken der Jahre 1964 - 66. Ausgewählt wurden Frauen im Alter von 16 - 40 Jahren. Ausgeschlossen wurden alleinstehende und verwitwete, schwangere und sterilisierte Frauen, Patientinnen, die in den letzten 3 Monaten schwanger waren oder sich einer Operation unterziehen mußten. Frauen, die bereits in der Menopause waren oder an einer akuten oder chronischen Begleitkrankheit litten, wurden ebenfalls nicht berücksichtigt. Vor ursprünglich 399 Fällen mit Thromboembolien tiefer Venen oder der Lunge verblieben schließlich noch 58, denen 116 nach Alter und Anzahl der Schwangerschaften ausgewählte Kontrollpatientinnen gegenübergestellt wurden. Während von den 58 Frauen

26 (45%) antikonzeptionelle Mittel einnahmen, taten dies aus der Kontrollgruppe nur 10 (9%). Dem Bericht zufolge geht jede Frau, die die Pille nimmt, ein 9- fach erhöhtes Risiko ein, einen thromboembolischen Venenverschluß zu erleiden; von 2000 Frauen, die Antikonzeptiva gebrauchen, wird pro Jahr eine mit "idiopathischer" Venenthrombose ins Krankenhaus eingewiesen gegenüber einer von 20 000 Frauen, die die Pille nicht nehmen.

16 der 19 Kliniken, aus denen die Fälle stammen, berichten auch über Thrombosen von Cerebral- und Coronargefäßen. 5 von 9 Patientinnen entwickelten eine Cerebralthrombose unter der Mediaktion mit Antiovulantien, während von den 13 Patientinnen, die eine Coronarthrombose erlitten und am Leben blieben, keine unter dem Einfluß von Antikonzeptiva stand.

Der Bericht von W.H.W. Inman und M.P. Vessey an das Committee on Safety of Drugs (50) untersucht die Todesfälle, die sich 1966 bei Frauen von 20 bis 44 Jahren aufgrund von Pulmonal-, Cerebral- und Coronarthrombosen in England, Wales und Nordirland ereigneten. Insgesamt registriert waren 499 Fälle, von denen 190 ausgesondert werden mußten. Bei den restlichen 309 Todesfällen handelte es sich um 77 Pulmonalthrombosen, um 205 Coronarthrombosen oder Myocardinfarkte und um 27 Cerebralthrombosen oder- embolien. Von diesen 309 Frauen bedienten sich 53 (17,2%) der Pille.

Lungenembolie: (n = 77)

	mit Pille	ohne Pille	Insgesamt
ohne Risikofaktoren:	16	10	26
mit Risikofaktoren:	9	40	49
Insgesamt:	25	50	75 x

x) Bei 2 Patientinnen war der Gebrauch der Pille nicht gesichert.

Coronarthrombosen: (n = 205)

	mit Pille	ohne Pille	Insgesamt
ohne Risikofaktoren:	18	66	84
mit Risikofaktoren:	5	105	110
Insgesamt:	23	171	194 x

x) Bei 11 Patientinnen war unsicher, ob sie die Pille nahmen, bzw. geboren hatten.

Cerebralthrombosen: (n = 27)

	mit Pille	ohne Pille	Insgesamt
ohne Risikofaktoren:	5	5	10
mit Risikofaktoren:	0	16	16 x
Insgesamt:	5	21	26

x) Bei einer Patientin war unklar, ob sie geboren hatte.

Gemessen an der Verbreitung der Pille fand sich ein enger Zusammenhang zwischen dem Gebrauch konzeptionsverhütender Mittel und dem Auftreten von Pulmonalembolien und Cerebralthrombosen.
Die Sterblichkeitsrate lag hier in der Altersklasse von 20 bis 34 Jahren mit 1,5 : 100 000 und in der Altersklasse von 35 bis 44 Jahren mit 3,9 : 100 000 um das 7 bis 8- fache höher als bei Frauen entsprechenden Alters, die keine Ovulationshemmer nahmen.

Ein weiterer Report (51) an das Committee on Safety of Drugs aus dem Jahre 1970 untersuchte die Beziehung zwischen dem Auftreten thromboembolischer Ereignisse und dem Steroidgehalt der einzelnen Präparate. Aus 920 Berichten konnte folgende Verteilung, den Östrogengehalt von Kombinationspräparaten betreffend, zusammengestellt werden:

	Mestranol:				Äthinylöstradiol:	
Dosis: (mg)	0,15	0,1	0,075-0,08	0,05	0,1	0,05
Anzahl der Krankheitsfälle:	74	392	88	25	23	318

Aber auf Grund der Verkaufsquoten der einzelnen Präparate wäre folgende Verteilung zu erwarten gewesen, vorausgesetzt, jede Östrogenkonzentration wäre mit dem gleichen Risiko belastet:

	Mestranol:				Äthinylöstradiol:	
Dosis: (mg)	0,15	0,1	0,075-0,08	0,05	0,1	0,05
Erwartete Krankheitsfälle:	37,15	331,84	101,98	23,18	13,21	412,64

Aus diesen Zahlen geht hervor, daß Frauen, die ein Präparat mit einer hohen Mestranol- bzw. Äthinylöstradiolkonzentration benützen, deutlich öfter an Gefäßleiden erkrankten, als aufgrund der Verbreitung der Präparate zu erwarten gewesen wäre. Diese bieten also ein höheres Risiko als Mittel mit geringerer Östrogendosierung. Anderseits scheint auch die Progesteronkomponente Einfluß auf das thromboembolische Geschehen zu nehmen. Denn die Präparate Conovid-E und Previson (0,1 mg Mestranol/ 2,5 mg Norethynodrel) scheinen relativ risikolos zu sein. Im Verhältnis zu anderen Präparaten mit der gleichen Mestranolkonzentration, aber einer anderen Progesteronkomponente werden den beiden erwähnten Ovulationshemmern deutlich weniger Gefäßkomplikationen zur Last gelegt.

Dagegen kommt es bei Einnahme von Volidan (0,05 mg Äthinylöstradiol/ 4 mg Megestrol) zu einer Häufung von Krankheitsberichten, während Präparate mit ebendieser Östrogenmenge, aber anderem Progesteronzusatz als relativ harmlos angesehen werden müssen.
Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich hingegen zwischen Kombinations- und Sequentialpräparaten, die die gleiche Östrogenmenge enthielten.

Studien aus Skandinavien:

Obiger Bericht (51) verwendete auch Fälle, die aus Schweden (183 Fälle) und Dänemark (122 Fälle) gemeldet wurden. Auch hier zeichnet sich eine ähnliche Tendenz ab: Präparate mit geringeren Östrogendosen scheinen ein geringeres Risiko zu beinhalten; gemessen an ihrer Verbreitung traten relativ seltener thromboembolische Komplikationen auf als erwartet.

	Mestranol:		Äthinylöstradiol:		Insges.:
Schweden:	0,15 mg	0,1 mg	0,075-0,08mg	0,05 mg	
Beobachtete Fälle:	6	89	49	39	183
Erwartete Fälle:	1,13	79,36	48,64	53,87	183,00
Dänemark:					
Beobachtete Fälle:	2	71	23	26	122
Erwartete Fälle:	0,73	55,17	33,54	32,56	122,00

Eine weitere Studie (113) beschäftigt sich mit der Morbidität und Mortalität an thromboembolischen Zwischenfällen in Skandinavien. Aus Norwegen wird aus dem Jahre 1970 von etwa 20 Fällen berichtet. Aus Dänemark liegen aus dem Zeitraum von Mai 1968 bis Oktober 1970 248 Meldungen vor und in Schweden konnten zwischen Oktober 1965 und Dezember 1970 insgesamt 399 entsprechende Fälle gesammelt werden.

Auf diese wird genauer eingegangen.
Die Anzahl, der durch Thromboembolien verursachten Todesfälle aus den Jahren 1961 bis 1963 - also vor der Einführung der Pille in Skandinavien - wird den Todesfällen der Jahre 1966 bis 1968 gegenübergestellt. Dabei wird ein signifikanter Anstieg der Zahl der Myocardinfarkte bei Frauen sichtbar. Als begünstigende Faktoren werden Rauchgewohnheiten, Ernährungszustand, Stress und Ovulationshemmer in Verdacht gezogen.

Sterblichkeit von Männern und Frauen von 15 bis 44 Jahren in Schweden

(Zahlen in Klammern: Todesfälle pro 100 000):

	Männer:		Frauen:	
Diagnose:	1961-1963	1966-1968	1961-1963	1966-1968
Cerebralthrombose:	16(1,0)	31(1,9)	16(1,1)	21(1,3)
Myocardinfarkt:	265(17,0)	271(16,7)	25(1,6)	50(3,2)
Arterienthrombose:	5(0,3)	2(0,1)	8(0,5)	1(0,1)
Venenthrombose:	13(0,8)	23(1,4)	12(0,8)	23(1,5)
Lungenembolie:				

Angaben über die Erkrankungshäufigkeit an Thromboembolien konnten im Bezirk Uppsala und einem Gebiet von Stockholm in den Jahren 1964 bis 1968 gesammelt werden. Damit wurde etwa ein Fünftel der schwedischen Frauen im Alter von 15 bis 44 Jahren erfaßt. Es wurden insgesamt 1 400 Fälle gefunden, von denen die Mehrzahl aufgrund prädisponierender Umstände ausgesondert wurde.
Ausgegangen wird von der Annahme, daß alle erworbenen Kontrazeptiva zur Anwendung kamen und zwar bei einer Frau für 13 Zyklen pro Jahr. Es ergab sich folgende Verteilung:

	Frauen von 15 bis 44 Jahren ohne Risikofaktoren				Anteil (%) der die Pil nehmenden Frauen an de Bevölkerung
	mit Pille:	ohne Pille:	Pille fragl.:	Insges.:	
1964	1	4	-	5	1%
1965	8	-	2	10	7%
1966	8	3	2	13	10%
1967	20	7	1	28	16%
1968	18	10	-	28	20%
Insges.:	55	24			

Seit dem Jahre 1964, dem Jahr der Einführung antikonzeptioneller Steroide in Schweden, ist ein Ansteigen thromboembolischer Erkrankungen erkennbar.
Obwohl auch bei den Frauen, die die Pille nicht benutzten, die Erkrankungsquote stieg, ist dennoch ein erhöhtes Risiko für die Frauen zu verzeichnen, die die Pille nahmen. Die Altersverteilung der Patientinnen war folgendermaßen:

	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	Insgesamt:
mit Pille:	12	12	5	8	6	12	55
ohne Pille:	1	2	2	2	4	13	24

Lebensjahre

Schließlich bringt der Bericht noch eine Verteilung der Blutgruppen bei Frauen mit Thromboembolien während der Medikation mit Ovulationshemmern. Denn bereits in einer früheren Untersuchung (53) war aufgefallen, daß Frauen mit der Blutgruppe 0 relativ seltener an dieser Erkrankung litten. Eine Tabelle aus dieser Arbeit verdeutlicht dies:

		Blutgruppen:				Verhältnis:	Verhältni
		A	B	AB	0	A/0	A+B + AB/
U. S. A.:	Thromboembolien bei Pille (%):	58	15	11	16	3,6	1,8
	Kontrollgruppe (%):	37	12	4	47!	0,8	1,1
Schweden:	Thromboembolien bei Pille (%):	61	14	8	17	3,6	4,9
	Kontrollgruppe (%):	44	10	6	40!	1,1	1,5
Großbrit.:	Thromboembolien bei Pille (%):	61	13	2	24	2,5	3,1
	Kontrollgruppe (%):	42	9	3	46!	0,9	1,1

Abschließend wird festgestellt, daß in Schweden bei hormoneller Schwangerschaftsverhütung eine von 3 600 Frauen mit thromboembolischen Episoden zu rechnen hat, während von den Frauen, die keine Ovulationshemmer benützen, nur eine von 23 000 daran erkrankt.

Studien aus den Vereinigten Staaten:

Im März 1969 erschien eine Arbeit von R.E. Markush und D.G. Seigel (71). Untersucht werden darin Todesfälle folgender Kategorien der International Classification of Diseases "(ICD)".

(Tabelle auf Seite 58).

Durch Vergleich mit der Anzahl der an den entsprechenden Erkrankungen verstorbenen Frauen der Jahre 1957 bis 1961 - in diesem Jahr wurde in den USA die Pille auf den Markt gebracht - und der Anzahl der verstorbenen Männer aus den Jahren 1962 bis 1966, wird der Versuch unternommen, eine eventuelle Änderung der Frauensterblichkeit aufgrund von Gefäßkomplikationen nach Einführung der Pille zu entdecken. Todesfälle an cerebralen Embolien bzw. Thrombosen waren bei den Frauen unter 45 Jahren weißer Hautfarbe nur in der Altersgruppe von 25 bis 29 Jahren häufiger als erwartet. Bei den "nicht- weißen" Frauen war dieselbe Altersgruppe und zusätzlich die von 30 bis 34 Jahren betroffen. Insgesamt gesehen zeichnete sich jedoch kein Anstieg der Todesfälle infolge cerebraler Zirkulationsstörungen ab. Ein ähnlicher Befund wurde bezüglich intrakranieller Sinusphlebitiden und- thrombophlebitiden, arteriosklerotischer Herzerkrankungen inclusive Coronarerkrankungen, arterieller Embolien und Thrombosen und Infarkten im Mesenterialbereich erhoben. Aber in den Kategorien 460 - 468 der ICD stellte sich in allen Altersgruppen von 20 bis 44 Jahren sowohl bei weißen als auch bei nicht- weißen Frauen ein relativer Anstieg dar.

Auf der Suche nach möglichen Fehlerquellen wird ganz besonders darauf hingewiesen, daß zur gleichen Zeit, zu der der Konsum der Pille sprunghaft anstieg, die Zahl der Raucherinnen in den USA sich enorm vermehrte.

Nr.:	ICD-Kategorientitel:		1960	61	62[1]	63[1]	64	65	66
332	Cerebrale Embolien	W.Fr.:	(Weiße Frauen)						
	und Thrombosen:	N.W.F.:	(Nicht-weiße Frauen)						
341	Phlebitis u.Thrombophleb.	W.Fr.:	2	4	5	4	3	4	3
	d.intrakran.Sinus:	N.W.F.:	0	0	1	1	0	0	0
420	Art.-skler.Herzerkrank.	W.Fr.:							
	incl. Coronarerkrankungen:	N.W.F.:							
454	Arterielle Embolien	W.Fr.:	14	16	17	19	13	12	20
	und Thrombosen:	N.W.F.:	3	5	2	4	6	8	3
460	Varicosis der unteren	W.Fr.:	9	8	7	12	7	13	11
	Extremität:	N.W.F.:	2	1	3	4	9	2	4
461	Hämorrhoiden:	W.Fr.:	4	0	3	5	1	3	1
		N.W.F.:	0	1	2	1	1	0	0
462	Varicosis an anderen	W.Fr.:	8	6	6	12	13	7	7
	besonderen Stellen:	N.W.F.:	0	0	9	1	3	2	3
463	Phlebitis u.Thrombophleb.	W.Fr.:	22	25	27	29	38	45	50
	d.unteren Extremität:	N.W.F.:	12	8	11	8	17	15	20
464	Phlebitis u.Thrombophleb.	W.Fr.:	30	22	34	36	40	46	55
	an anderen Stellen:	N.W.F.:	15	13	10	17	18	23	27
465	Lungenembolien und	W.Fr.:	113	97	132	143	148	201	226
	-infarkte:	N.W.F.:	64	56	56	57	77	78	109
466	Andere venöse Embolien	W.Fr.:	53	52	64	75	71	77	98
	und Thrombosen:	N.W.F.:	19	28	20	30	38	40	43
467	Andere Erkrankungen	W.Fr.:	10	11	21	14	19	20	18
	des Kreislaufsystems:	N.W.F.:	6	6	14	9	13	15	14
468	Best.Erkrankungen v.Lymph-	W.Fr.:	3	0	1	1	1	0	3
	knoten und -kanälen:	N.W.F.:	0	0	0	0	2	0	1
570,2	Infarkte im Mesenterial-	W.Fr.:							
	bereich:	N.W.F.:							

Total: 3540 Todesfälle

1) Todesfälle unbekannter Hautfarbe sind als weiße geführt.

Philipp E. Sartwell et al. veröffentlichten 1969 eine epidemiologische Fallstudie (97), an der sich 47 Kliniken beteiligt hatten. Aus 2648 Krankengeschichten wurden nach eingehender Prüfung 175 ausgewählt, welche keine Prädisposition für thromboembolische Erkrankungen aufwiesen. Die häufigsten Gründe für einen Ausschluß waren Übergewicht, Varicosis und Hypertension.
Diese 175 Frauen, die jünger als 45 Jahre waren, hatten folgende Beschwerden:

Thrombophlebitis der unteren Extremität:	
Oberflächliche Venen:	27
Tiefe Venen:	81
Nicht spezifiziert:	7
Thrombophlebitis an anderen Stellen:	4
Thrombophlebitis mit Lungenembolie:	19
Lungenembolie	18
Intracranielle Gefäßschädigung:	13
Gefäßschädigung der Retina:	6
Insgesamt:	175

Zu jedem dieser 175 Fälle mit "idiopathischer" Thromboembolie wählte die jeweilige Klinik eine Kontrollpatientin aus. Möglichste Übereinstimmung wurde angestrebt in:

Rassenzugehörigkeit, Stand, Jahr der Entlassung aus der Klinik, Alter zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme, Zahl der Schwangerschaften und Geburten bei Aufnahme, Familieneinkommen, Religion, Ausbildung, Rauchgewohnheiten, Gewicht, Art der Beschäftigung und darin, ob die Patientin oder deren Mann in einer medizinischen Einrichtung beschäftigt war.

Bis zur Aufnahme in die Klinik hatten 64 Patientinnen und 22 der Kontrollen Ovulationshemmer eingenommen. 11 Fälle und Kontrollen hatten sie bereits früher abgesetzt. Bei 57 Kontrollpaaren nahm nur die Patientin die Pille, bei 13 Paaren nur die Kontrollpatientin. Insgesamt hatten sich in den letzten beiden Jahren vor der Einweisung 67 der 175 Fälle oraler Kontrazeptiva bedient. 47 (70%) benützten sie seit weniger als 12 Monaten und 34 (etwa 50%) erst

seit weniger als einem halben Jahr.

Dauer der Pilleneinnahme während der 2 Jahre vor der Klinikaufnahme:

	Zahl der Fälle:	Prozentsatz der Fälle:
Weniger als eine Woche	2	3 %
1 - 4 Wochen	8	12 %
1 - 5 Monate	24	35,7 %
6 -11 Monate	13	19,3 %
1 - 2 Jahre	11	16,5 %
2 Jahre	9	13,5 %
Insgesamt:	67	100,0 %

Hinsichtlich der Art der verwendeten Präparate ging aus den Umfragen hervor, daß 15 - mal Sequentialpräparate eingenommen wurden und zwar nur von Patientinnen mit "idiopathischer" Thromboembolie. Bei diesen 15 Fällen häuften sich Lungenembolien ohne bekannte Thrombophlebitis (7 -mal), während sie bei den übrigen 160 Fällen nur 11- mal auftrat. Sequentialpräparate werden somit als risikoreicher angesehen. Insgesamt ist das relative Risiko für Frauen, die hormonale Schwangerschaftsverhütung treiben, an einem thromboembolischen Geschehen zu erkranken, 4,4-mal so hoch als für ander Frauen.

Ergänzend zu dem Bericht von 1969 (97) geht P.E.SARTWELL in einem weiteren Report (98) noch auf zwei Punkte ein: Auf die Rauchgewohnheiten und die Methoden der Kontrazeption dieser 175 Fälle. In 2 Tabellen werden Zigarettengenuß und Zusammenfallen von oraler Kontrazeption und Rauchen im einzelnen aufgeschlüsselt.

Zigarettenrauchen innerhalb eines Monats vor Klinikaufnahme:

	Fälle:	Kontrollen:
Nichtraucher:	74	72
Weniger als 1/2 Schachtel /die:	17	20
Etwa 1/2 Schachtel/die:	15	21
Etwa 1 Schachtel/die:	55	42
Etwa 2 Schachteln /die und mehr:	14	20
Insgesamt:	175	175

Zusammenfallen von Rauchen und oraler Kontrazeption innerhalb eines Monats vor Klinikaufnahme:

	Fälle:		Kontrollen:	
	Beobachtet:	Erwartet:	Beobachtet:	Erwartet:
Rauchen und Pille:	45	38,7	18	13,7
nur Rauchen:	56	62,3	86	90,3
nur Pille:	22	28,3	5	9,3
weder Rauchen, noch Pille:	52	45,7	66	61,7
Insgesamt:	175	175,0	175	175,0

SARTWELL kommt zu dem Schluß, daß auf derGrundlage dieses Kollektivs ein Synergismus von Rauchgewohnheiten und oraler Kontrazeption bei der Entstehung "idiopathischer"Thromboembolien nicht evident sei. Trotzdem wird unter Hinweis auf den Zusammenhang zwischen Rauchen und Myocardinfarkt bzw. der Buerger'schen Erkrankung die Möglichkeit eines Synergismus nicht ausgeschlossen. Hinsichtlich der Gepflogenheiten der Schwangerschaftsverhütung wird festgestellt, daß die verschiedenen Methoden bei Frauen zunehmenden Alters zusehens häufiger zur Anwendung kommen. In der Altersgruppe von 30 - 39 Jahren war dies bei den 175 Vergleichspaaren immerhin in 80 - 90% der Fall. Dabei spielte offensichtlich die Religionszugehörigkeit eine Rolle. Katholikinnen bedienten sich seltener kontrazeptiver Methoden als Frauen anderer Konfessionen.

Eine Studie, an der insgesamt 91 Kliniken beteilgt waren (22), befaßt sich mit dem Risiko von Schlaganfällen unter dem Einfluß von hormonalen Antikonzeptiva.

Von insgesamt 842 Fällen wurden 244 aus verschiedenen Gründen (zu hohes Alter, auswärtiger Wohnsitz, früherer Schlaganfall, Schwangerschaft und Geburt, falsche Diagnosen) ausgesondert, so dass 598 Fälle die Grundlage der Untersuchung bildeten. Sie teilten sich folgendermaßen auf:

	Anzahl:		davon befragt:	
Schlaganfall infolge Thrombose:	182		140	(76,9%)
Infarkt auf Grund einer Thrombose:		149		
Transitorische cerebr.Ischämie:		33		
Hämorrhagische Schlaganfälle:	276		195	(70,7%)
Blutendes congen. Aneurysma:		144		
Unspez. intrakran. Hämorrhagie:		100		
Intracerebrale Hämorrhagie:		32		
Andersartige Schlaganfälle:	140		94	(67,1%)
Hirnembolie:		36		
Unspezifizierter Schlaganfall:		36		
Arterio-ven.,blutende Gefäßmißbildung:		13		
Verschiedene andere Diagnosen:		19		
Ungesicherte Schlaganfälle:		36		
Insgesamt:	598		429	(71,7%)

Als Vergleichskollektiv wurden 573 ehemalige Patientinnen der Klinik, die keinen Schlaganfall erlitten hatten, und 573 Frauen aus der Nachbarschaft der jeweiligen Patientin ausgewählt nach Alter und Rasse. Von diesen beiden Gruppen konnten 393 (68,6%) bzw. 450 (78,5%) befragt werden.

Von den 416 Frauen, die einem hämorrhagischen oder andersartigen Schlaganfall zum Opfer fielen, starben 181 (44%) im Gegensatz zu nur 16 Todesfällen (9%) unter den 182 mit einem Schlaganfall infolge einer cerebralen Gefäßthrombose.

Regelmäßige Zigarettenraucherinnen fanden sich in der Nachbarschaftskontrollgruppe am seltensten, im Patientenkollektiv dagegen am häufigsten. Aufschluß über den Gebrauch der Pille gibt diese Zusammenstellung:

	Untersuchte Fälle:		Klinikkontrollgruppe:		Nachbarsch.-Kontr.Gr.:	
Alter:	Zahl:	mit Pille:	Zahl:	mit Pille:	Zahl:	mit Pille:
15-24	44	22(50 %)	34	9(26,5%)	44	13(29,6%)
25-34	103	43(41,8%)	77	16(20,8%)	109	24(22,0%)
35-44	282	48(20,6%)	282	28(9,9%)	297	31(10,4%)
Insges.:	429	123(28,7%)	393	53(13,5%)	450	68(15,1%)

In durchwegs allen Altersgruppen der untersuchten Fälle fanden Ovulationshemmer etwa doppelt so oft Anwendung als in den Vergleichsgruppen.

Häufigkeit des Pillengebrauchs bei verschiedenen Rassen:

	Untersuchte Fälle:	Kontrollgruppen:
Weiße Frauen:	36,2%	16,9%
Schwarze Frauen:	13,6%	9,6%

Die Patientinnen mit weißer Hautfarbe nahmen fast 3-mal häufiger die Pille als die farbigen. Während der Unterschied der Einnahmehäufigkeit zwischen den beiden weißen Vergleichsgruppen mit 19,3% recht deutlich ausfiel, war er zwischen den Gruppen der schwaren Frauen verhältnismäßig gering (4%).

Wenn man diejenigen Patientinnen, die durch ein Thromboseereignis zu Schaden kamen, ihren jeweiligen Kontrollpersonen gegenüberstellt, ist zu registrieren, daß sie dreimal bzw. viermal häufiger ovulationshemmende Präparate benützten.

Art des	Untersuchte Fälle:		Klinikkontrollgruppe:		Nachbarsch.K.Gr.:	
Schlaganfalls:	Zahl:	mit Pille:	Zahl:	mit Pille:	Zahl:	mit Pille:
inf. Thrombose:	140	59(42,1%)	120	14(11,7%)	138	14(10,1%)
Hämorrhagisch:	195	44(22,6%)	187	26(13.9%)	205	26(12,7%)
Andere:	94	20(21,3%)	86	13(15,1%)	107	26(26,2%)
Insgesamt:	429	123(28,7%)	393	53(13,5%)	450	68(15,1%)

Ein abschließender Vergleich stellt fest, daß der Gebrauch der Pille ein 9,5-fach gesteigertes Risiko mit sich bringt, einen Schlaganfall infolge einer Thrombose zu erleiden. Die Gefahr einer hämorrhagischen oder einer andersartigen Apoplexie ist sehr viel geringer (2,0-fach bzw. 1,1-fach erhöht). Die Wahrscheinlichkeit, betroffen zu sein, liegt für Frauen der weißen Rasse höher als für Angehörige der schwarzen.

Es wurde bereits darauf hingewiesen, daß die Sterblichkeit infolge von Schlaganfällen, bedingt durch Thrombosen, mit 9% relativ gering ist. Diesem Umstand ist es eventuell zuzuschreiben, daß das hohe Risiko, das die Pille mit sich bringt, keinen eindeutigen Niederschlag in den Mortalitätsziffern findet.

Kritik an der Methodik der retrospektiven statistischen Studien übt J.W.GOLDZIEHER (36). Er tut dies vor allem anhand der Arbeit von SARTWELL (97). GOLDZIEHER stellt fest, daß von den 175 Kontrollpaaren häufiger die Frauen mit Thrombophlebithiden unter der Therapie mit Antiovulantien standen als die Kontrollen. Da aber nichts ausgesagt werde über die Häufigkeit der Thrombophlebitis, könne nicht von einer kausalen Beziehung zwischen beiden Faktoren, sondern nur von einer Assoziation gesprochen werden.

Wichtig sei ferner die Auswahl der Kontrollpatientinnen. Alle Faktoren, die einAuftreten von Thrombophlebitiden begünstigen, müßten bekannt und beim Zusammenstellen der Vergleichspaare berücksichtigt werden, wie etwa das Rauchen. Ein weiterer Einwand ist, daß keine der Kontrollpersonen Sequenzpräparate verwendete, obwohl jede 5. Frau, die sich in den USA der Pille bedient, der sequentialen Form den Vorzug gibt. Schließlich könnte das Ergebnis, das bei einer so kleinen ausgesuchten Gruppe gefunden wurde, nicht auf die gesamte nordamerikanische Bevölkerung extrapoliert werden.

GOLDZIEHER befaßt sich auch kurz mit der Dosisabhänhigkeit der Wirkungen und stützt sich darin auf eine Untersuchung von DRILL (24), die zu dem Schluß kommt:

1. Es gibt kein Dosis-Wirkungsverhältnis für das Auftreten der Thrombophlebitis.
2. Die berichteten Vorfälle fallen in den Normalbereich für die Häufigkeit dieser Erkrankung.

INMAN und VESSEY (51), die zu einem gegenteiligen Ergebnis kamen, hält GOLDZIEHER entgegen:

1. Die Benutzung von Marktdaten ist höchst fragwürdig.
2. Die verwendeten Daten sind nicht repräsentativ.

Eine weitere Untersuchung (118), die in Cleveland/Ohio stattfand, wird dazu angeführt. In den Jahren 1951 bis Juli 1962 betrug die Todesrate infolge Lungenembolien für nichtschwangere Frauen 3,04 pro Million gegenüber 3,96 im Zeitraum von August 1962 bis Ende 1969. Die Todesursache wurde autoptisch gesichert. Demnach besteht kein Hinweis, daß die Pille das Auftreten von pulmonalen Embolien begünstige.

Eine prospektive Studie, die in den USA und Kanada durchgeführt wurde, veranschlagt das Vorkommen von thromboembolischen Erkrankungen auf

durchschnittlich 0,77 pro 1000 Frauen pro Jahr. Dieses Ergebnis stützt sich auf die Untersuchung von 57 648 Frauen während 796 851 Zyklen. Thromboembolische Geschehnisse treten somit unter antikonzeptioneller Medikation nicht häufiger auf als bei Frauen, die die Pille nicht nehmen. Ganz ähnliche Beobachtungen wurden an 29 261 Frauen unter Steroidtherapie bezüglich des Vorkommens oberflächlicher und tiefer Venenthrombosen gemacht.
Falls ein kausaler Zusammenhang zwischen oralen Kontrazeptiva und thromboembolischen Erkrankungen angenommen wird, müssen nach GOLDZIEHER zuerst folgende Fragen beantwortet werden:

1. "Wenn tatsächlich ein kausaler Zusammenhang besteht, warum ist das Auftreten der Erkrankung im wesentlichen zufällig verteilt und nicht während der frühen Monate der Medikation gehäuft? Warum läßt sich keine Abhängigkeit von der Dosis in den amerikanischen Daten erkennen?".
2. "... wenn die Veränderungen in der Schwangerschaft die Krankheit nicht auslösen, warum soll dies denn der Fall sein mit den viel geringeren Veränderungen infolge der oralen Kontrazeption?".
3. "Retrospektive Studien sagen einen 4- bis 8-fachen Anstieg thromboembolischer Erkrankungen bei Frauen voraus, welche die "Pille" nehmen. Warum hat die enorme klinische Erfahrung, die in den USA allein etwa zwei Drittel einer Million Zyklen beträgt, diese Hypothese nicht bestätigt?".

Bericht aus der BR Deutschland:

Wie stark allein in der BRD die Meinungen über das Risiko der Pille auseinandergehen, zeigen zwei Publikationen der Jahre 1973 und 1974 (114, 112).
Während eines Zeitraumes von nur 2 Jahren wurden im Klinikum Steglitz von West-Berlin (ca 2 Millionen Einwohner) 33 Frauen zwischen 19 und 48 Jahren mit cerebralen Ischämien bei Einnahme von Ovulationshemmern gesehen. Dagegen wurden in der gleichen Zeit nur 6 Frauen derselben Altersstufe mit Schlaganfällen gefunden, die keine oralen Kontrazeptiva benützten. So verzeichnen die Autoren eine deutliche Risikosteigerung durch die Pille um das 5,5 fache, eine Thrombosierung der Gehirngefäße zu erleiden.

Einer anderen Ansicht neigt der Verfasser der zweiten Arbeit (112) zu und gibt zu bedenken, daß laut Mitteilung eines pharmazeutischen Betriebes knapp ein Drittel, namlich 28,5% der 12,2 Mill. Frauen der BRD zwischen 15 und 44 Jahren Antiovulantien nehmen. Trotzdem würden aber nur selten Patientinnen mit venösen Hirndurchblutungsstörungen bei oraler Kontrazeption gesehen. Im eigenen Krankengut fanden sich 48 Frauen mit arteriellen cerebralen Ischämien, von denen 21 zum Zeitpunkt des Insultes hormonale Schwangerschaftsverhütung betrieben hatten. 18 Frauen wiesen bereits vor Anwendung der Pille prädisponierende Momente auf, bei 5 Frauen verstärkten sich schon vorhandene Risikofaktoren und bei dreien stellten sich während der Pilleneinnahme neue Prädispositionen für Gefäßkomplikationen ein. Nur eine Patientin war frei von einer Risikokonstellation. Aus diesen Zahlen (21 der 48 Patientinnen hatten die Pille genommen; entsprechend der Einnahmehäufigkeit hätte man 14 erwarten dürfen) schloß der Verfasser, daß Frauen unter Ovulationshemmern nicht signifikant häufiger cerebrale Ischämien erleiden als andere.

II. Kontraindikationen einer Therapie mit Ovulationshemmern:

Während der letzten Jahre zeichnete sich immer deutlicher ab, daß verschiedene Krankheiten eine Kontraindikation für hormonelle Schwangerschaftsverhütung darstellen oder zumindest zu zurückhaltender Indikationsstellung veranlassen. In Übereinstimmung werden von mehreren Autoren folgende Risikofaktoren angegeben (64, 68, 69, 75, 99, 103, 109):

Thrombosen und Embolien im venösen und arteriellen Gefäßsystem, vor und während der Behandlung;
Blutkrankheiten mit Thromboseneigung (Polycythämie, Thrombozythämie, Sichelzellanämie);
Entzündliche und degenerative Gefäßleiden mit Thromboseneigung;
Ausgeprägte Schwäche des Bindegewebsapparates;
Neoplasien mit bekannter Thromboseneigung;
Vorgesehene operative Eingriffe;
Langzeitbehandlung mit Glucocorticoiden;

Vorangegangene cholestatische Hepatose;
Akute, bzw. chronische-aggressive Hepatitis, insbesondere mit cholestatischem Verlauf;
Primäre biliäre Zirrhose;
Kongenitale hepatische Stoffwechselstörungen (DUBIN - JOHNSON, ROTOR);
Migraine und Sehstörungen während der Behandlung;
Juckreiz und Allergie während der Behandlung;
Entwicklung einer sekundären Amenorrhoe von längerer Dauer während der Behandlung;
Übergewicht;
Multiparität;
Herz- und Kreislauferkrankungen;
Zustand nach Operationen;
Längere Immobilisierung;
Generalisierte Infektionen;
Hypertriglyceridämie und Hyperlipoproteinämie;

Stoffwechselerkrankungen (Diabetes mell.);
Fixierte Hypertonie oder ihr Entstehen während der Behandlung;
Nikotinabusus;

In Anbetracht der doch recht großen Zahl von Frauen, die von Risikofaktoren belastet sind, stellt MUMENTHALER (75) folgende Grundsätze auf:

"1. Ovulationshemmer sollen nur vom Arzt verschrieben werden können.
2. Präparate mit möglichst niedriger Östrogendosis sollten bevorzugt werden.
3. Es muß eine klare medizinische oder soziale Indikation gefordert werden.
4. Eine sorgfältige ärztliche Untersuchung sollte Risikofaktoren ausscheiden...
5. Die Medikation sollte beim Auftreten auch nur vorübergehender vaskulärer Symptome abgesetzt werden.
6. Jede Frau unter Ovulationshemmern sollte in regelmäßigen Abständen gemäß den oben genannten Kriterien ärztlich kontrolliert werden, wobei möglicherweise Veränderungen im Serum als Indikator dienen dürften."

Z u s a m m e n f a s s u n g :

An der II. Medizinischen Universitätsklinik München wurden von 1971 - 73 23 Patientinnen unter 45 Jahren mit cerebralen Gefäßkomplikationen aufgenommen. 18 von ihnen nahmen zum Zeitpunkt ihrer Erkrankung Ovulationshemmer. 4 Frauen wiesen Risikofaktoren auf, eine war frei davon. Ebenfalls von Risikofaktoren belastet waren 4 der Patientinnen, die Ovulationshemmer benützten, während bei den verbleibenden 14 Frauen, unter ihnen 6, die an intermittierenden cerebralen Ischamien litten, die Genese der Erkrankung nicht geklärt werden konnte.

Um die Diskussion über die Risikoträchtigkeit der Pille auf ein wissenschaftliches Fundament zu stellen, wurden viele Untersuchungen, vor allem klinisch - biochemischer und epidemiologisch - statistischer Natur angestellt.

In der erstgenannten Gruppe wurden ebenso beachtenswerte wie bedenkliche Resultate gemeldet, insbesondere hinsichtlich der Aggregationsneigung der Thrombozyten, der veränderten Antithrombin - III - aktivität und des vermehrten Auftretens von hochmolekularen Fibrinkomplexen. Als mögliche Ursachen von Gefäßkomplikationen werden neben den Verschiebungen im Blutgerinnungssystem die Einwirkung der Steroidhormone auf die Gefäßwand, das Entstehen eines Hypertonus, ein allergisches Geschehen und eine genetische Prädisposition diskutiert.

Bei den epidemiologischen Erhebungen lassen sich zwei Lager ausmachen. Auf der einen Seite stehen die Vertreter retrospektiver Studien. Sie kommen alle, wenn auch in zum Teil sehr unterschiedlichen Fragestellungen zu dem Ergebnis eines mehrfach erhöhten Risikos.

Dem gegenüber können die Verfechter der prospektiven Methode in Studien an Frauenkollektiven, deren Zahl in die Zehntausende geht, keine Signifikanz dafür erkennen, daß Frauen unter hormonaler Kontrazeption häufiger an Gefäßleiden erkranken als andere.

Weiter wird berichtet von 44 Veröffentlichungen über 248 Fälle cerebraler Insulte aus dem Zeitraum von 1962 bis 1973. Eingeräumt werden muß

freilich, daß auf Grund oft recht knapper Fallschilderungen und mangelhafter Angaben (etwa über prädisponierende Faktoren, Art des Präparates, Dauer der Einnahme usw.) die Ergebnisse der einzelnen Tabellen bestenfalls geeignet sind, eine Tendenz widerzuspiegeln. Wenn es also zulässig sein sollte, anhand von 248 Fällen aus der Weltliteratur von 12 Jahren Aussagen zu machen, sei hier erwähnt, daß Frauen in den ersten 6 Monaten der antikonzeptionellen Medikation besonders gefährdet zu sein scheinen.

Ein wesentlicher Beitrag zur Klärung des medizinischen Fragenkomplexes "Pille" ist für 1976 zu erwarten. Denn in Großbritannien läuft gegenwärtig eine großangelegte, prospektive Studie über 23000 Frauen, welche orale Kontrazeptiva nehmen, und ebensoviele weibliche Kontrollpersonen (70).

Dennoch sei nochmals die bereits in der Einleitung erwähnte Hoffnung zum Ausdruck gebracht, daß die Diskussion um ein erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko der Pille möglichst bald gegenstandslos werde, indem ihr durch Entwicklung neuer, gefahrloser Methoden der Konzeptionsverhütung der Boden entzogen wird.

L i t e r a t u r :

1. Alkjaersig, N., Fletcher, A.P., Burstein, R.
Thromboembolism and oral contraceptive medication
In: Marx, R., Thies, H.A.: Sexualhormone und Blutgerinnung.
Stuttgart-New York: Schattauer 1971

2. Altshuler, J.H., Mc Laughlin, R.A. Neubuerger K, T.:
Neurological catastrophe related to oral contraceptives.
Arch. Neurol. 19 (1968) 264 - 272

3. Ambrus, J.L., Niswander, K.R., Courey, N.G., Wamsteker, E.F., Mink,J.B:
Progestional agents and blood coagulation.
II Amer. J. Obstet. Gyneo. 103 : 994 (1969)

4. Arbenz, J.P., Wormser, P.:
Pseudotumor cerebri durch Sexualhormone.
Schweiz. med. Wschr. 95, 1654 (1965)

5. Asbeck, F., Lechler, E., van de Loo, J.:
Das Verhalten des fibrinolytischen Systems unter Östrogen-Gestagen-Kombinationen.
In: Marx, R., Thies, H.A.: Sexualhormone und Blutgerinnung. Stuttgart - New York: Schattauer 1971

6. Asboe - Hansen, G.: In: Mills, L.C., Moyer, J. H.:
Endocrine control of connective tissue.
W.B. Saunders Comp., Philadelphia 1961

7. Ask - Upmark, E., Glas, J.E., Stenram, U.:
Oral contraceptives and cerebral artherial thrombosis.
Acta med. scand. 185 (1969) 479 - 481

8. Assmus, H., Thiele, R. M.:
Intrakranielle Sinus- und Venenthrombosen bei Gebrauch von Ovulationshemmern.
Med. Welt 24 : 779 - 781 (1973)

9. Atkinson, E.A., Fairburn, B.:
Intracranial venous thrombosis as complication of oral contraception.
Lancet 1970/I, 914 - 918

10. Baines, G.F.:
Cerebrovascular accidents and oral contraception.
Brit. med. J. 1 (1965) 189

11. Bergeron, R.T., Wood, E.H.:
Oral contraceptives and cerebrovascular complications.
Radiology 92: 231 - 238 Feb. 1969

12. Bickerstaff, E.R., Holmes, J.M.:
Cerebral arterial insufficiency and oral contraceptives.
Brit. med. J. 1 (1967) 726 - 729

13. Böhnel, J., Stacher, A.:
Erhöhte Thrombosebereitschaft durch Ovulationshemmer?
Med. Klin. 60: 1951 (1965)

14. Bolton, C.H., Hampton, J.R., Mitchell, J.R.A.:
Effect of oral contraceptive agents on platelets and plasma phospholipids.
Lancet 1968/I, 1336

15. Bottermann, P.:
Beeinflußung endokriner Parameter durch Ovulationshemmer.
Der Internist 13, 293 - 297 (1972)

16. Bradford, D.E.:
Cerebral thrombosis and oral contraception.
Lancet 1967/I 679 - 680

17. Breddin, K., Banke, J.:
Thrombozytenagglutination und Gefäßkrankheiten.
Blut 11: 144 (1965)

18. Brehm, H.:
Circulation, blood coagulation and clinical observations during hormonal suppression of ovulation.
Inter. J. Fertil. 9, 45 (1964)

19. Buchanan, D.S., Brazinsky, J.H.:
Dural sinus and cerebral venous thrombosis.
Arch. Neurol. 22 (1970) 440

20. Caspary, E.A., Peberdy, M.:
Oral contraception and blood platelet adhesiveness.
Lancet I: 1142 (1965)

21. Cole, M., Winston - Salem:
Strokes in young women using oral contraceptives.
Arch. intern. Med. 120 (1967) 551

22. Collaborative group for the study of stroke in young women:
Oral contraception and increased risk of cerebral ischemia or thrombosis.
N.Engl. J. Med. 288: 871 - 878, (1973)

23. Danforth, D. N., Manalo - Estrella, P., Buckingham, J. C.:
The effect of pregnancy and of enovid on the rabbit vasculature.
Amer. J. Obstet., Cynec. 88: 952 (1964)

24. Drill, V.A., Callhoun, D.W.:
Oral contraceptives and thromboembolic disease.
JAMA 206: 77 - 84 (1968)

25. Egeberg, O., Owren, D.A.:
Oral contraception and blood coagulability.
Brit. med. J. 1963 I. 220

26. Elkeles, R.S., Hampton, J.R., Mitchell, J.R.A.:
Effect of estrogens on human platelet behavior.
Lancet II 315 (1968)

27. Elliott, F.A.:
Contraceptive pills. (Letter to the editor)
J.Amer. med. Ass. 206, 2742 (1968)

28. Endtz, L.J., Mulder, O.G.:
Radiologe 11, 416 (1971)

29. Filippa, G., Regli. F., Noseda, G.:
Kausalzusammenhänge zwischen Einnahme oraler Kontrazeptiva und neurologischen Komplikationen?
Münch. med.Wschr. 109, 691 (1967)

30. Fogelholm, R., Narva, E.V.:
Cerebrovascular accidents during oral contraception.
Acta neurol. scand. Suppl. 43, 46 (1970), 252

31. Frederiksen, H., Ravenholt, R. T., Bush, R.A.:
Oral contraceptives and thromboembolic disease.
Brit. med. J. III 529 (1969)

32. Frederiksen, H., Ravenholt, R.T.:
Thromboembolism, oral contraceptives and cigarettes.
Public Health Report 85: 197 (March 1970)

33. Fritz, H., Fink, E., Marx, R.:
Ansatzpunkt für eine antienzymatische Kontrazeption.
In: Marx, R., Thies, H. A. : Sexualhormone und Blutgerinnung.
Stuttgart - New York: Schattauer 1971

34. Gardner, J.H., van den Noort, S., Hovenstein, S.:
Cerebrovascular disease in young women taking oral contraceptives.
Neurology (Minneap.) 17 (1967) 297 - 298

35. Gjonnaess, H., Stormorken, H.:
Activation of factor VII in oral vontraception.
In: Marx, R., Thies, H.A.: Sexualhormone und Blutgerinnung.
Stuttgart - New York: Schattauer 1971

36. Goldzieher, J. W.:
Orale Kontrazeption und Thromboembolie. Erfahrungen in Nordamerika.
In: Marx, R., Thies, H.A.: Sexualhormone und Blutgerinnung.
Stuttgart - New York: Schattauer 1971

37. Goodrich, S. M., Wood, J. E.:
Peripheral venous distensibility and velocity of venous blood flow during pregnancy or during oral contraceptive therapie.
Amer. J. Obstet. Gynec. 90 (1964) 740

38. Grant, E. C.:
Venous effects of oral contraceptives.
Brit. med. J. 1969 IV, 73

39. Halberstadt, E., Römer, E., Stein, W.:
Plättchen - Aggregation unter hormonalen Kontrazeptiva.
In: Marx, R., Thies, H.A.: Sexualhormone und Blutgerinnung.
Stuttgart - New York: Schattauer 1971

40. Halberstadt, E., Brehm, H.:
Gerinnungsveränderungen unter oralen Antikonzipientien. Experimentelle und klinische Erfahrungen bei hormoneller Unterdrückung der Ovulation.
Geburtsh. und Frauenheilk. 24, 349 (1964)

41. Halberstadt, E., Brehm, H., Wüst, L., Lüters, J., Kollmar, J.:
Zur Frage eines erhöhten Thromboserisikos bei Kurz- und Langzeittherapie mit oralen Ovulationshemmern.
Med. Welt 19, 806 (1968)

42. Hiemeyer, V., Diehl, K., Rasche, H., Schmederer, H.:
Ausgewählte Thrombozytenfunktionen unter Verabreichung eines progestinarmen Ovulationshemmers.
In: Marx, R., Thies, H. A.: Sexualhormone und Blutgerinnung.
Stuttgart - New York: Schattauer 1971

43. Hilden, M., Amris, C.J., Starup, J.:
The hemostatic mechanism in oral contraception.
Acta obstet. gynec. scand. 46: 562 (1967)

44. Hirschbiegel, H., Kränzlein, B.:
Hämorrhagische und thromboembolische Komplikationen durch Ovulationshemmer.
Therapiewoche 22, 17, 1480 (1972)

45. Holler, Ch.:
Inaug. Diss., Würzburg 1965

46. Hougie, C., Rutherford, R.N., Banks, A.N., Coburn, W.A.:
Effects of a progestin-estrogen oral contraceptive on blood clotting factors.
Metabolism. 14, 411 (1965)

47. Hunt, A.C., Sutherland, J.C.:
Lancet (1968/II) 1086

48. Illis, L., Kocen, R.S., McDonald, W.J., Mondkar, V.P.:
Oral contraceptives and cerebral arterial occlusion.
Brit. med. J. 2 (1965) 1164 - 1166

49. Inman, W.H.W., Vessey, M.P.:
Investigation of deaths from pulmonary, coronary and cerebral thrombosis and embolism in women of child-bearing age.
Brit. med. J. 2 (1968) 193 - 199

50. Inman, W.H.W., Vessey, M.P.:
Investigation of deaths from pulmonary, coronary and cerebral thrombosis and embolism in women of child-bearing age.
Brit. med. J. 2 (1968) 193 - 199

51. Inman, W.H.W., Vessey, M.P., Westerholm, B., Engelund, A.:
Thromboembolic disease and steroidal content of oral contraceptives. A report to the committee on safety of drugs.
Brit. med. J. 1970, 2, 203 - 209

52. Irey, N.S.,Manion, W.C., Taylor, H.B.:
Vascular lesions in women taking oral contraceptives.
Arch. path. 89, 1 (1970)

53. Jick, H., Slone, D., Westerholm, B., Inman, W.H.W., Vessey, M.P., Shapiro, S., Lewis, G.P., Worcester, J.:
Venous thromboembolic disease and ABO blood type.
Lancet I 539 - 542 (1969)

54. Jipp, P.:
Beeinflußung der Plasmaphosphatide durch hormonelle Kontrazeption.
In: Marx, R., Thies, H.A.: Sexualhormone und Blutgerinnung.

55. Jordan, W.M.:
Pulmonary embolism. Letter to the editor.
Lancet 1961 II 1146

56. Justin - Besancon, L., Rubens - Duval, A., Villianmey, J.:
L'action topique des hormones steroides sur la structure et
lès functions du tissue conjunctif.
Sem. Hôp. Paris. 29: 1998 (1953)

57. v.Kaulla, E., Droegemueller, W., v.Kaulla, K.N.:
Die Wirkung von oralen Kontrazeptiva und Östrogen auf die
Antithrombin-III-Aktivität und andere Gerinnungsparameter.
In: Marx, R., Thies, H.A.: Sexualhormone und Blutgerinnung.
Stuttgart - New York: Schattauer 1971

58. v.Kaulla, E.:
Thrombosen unter hormonalen Kontrazeptiva bei Zigarettenraucherinnen.
In: Marx, R., Thies, H.A.: Sexualhormone und Blutgerinnung.
Stuttgart - New York: Schattauer 1971 S. 235

59. v.Kaulla, E.:
In: Marx, R., Thies, H.A.: Sexualhormone und Blutgerinnung.
Stuttgart - New York: Schattauer 1971 S. 188

60. Krankenhagen, B., Köhler, G.K.:
Hirndurchblutungsstörungen bei jungen Frauen nach Einnahme von
Ovulationshemmern?
Dtsch. med. Wschr. 96 (1971) 416

61. Krayenbühl, H.A.:
Clin. neurosurg. 14 (1967) 1 - 24

62. Kuhn, W.:
Hypertonie und orale Kontrazeption.
Münch. med. Wschr. 116 (1974) Nr. 12

63. Kutas, M., Bodosi, M.:
Orale Antikonzeptionsmittel und Schädigungen des Zentralnervensystems.
Münch. med. Wschr. 113 (1971) 42 - 47

64. v.d.Loo, J., Asbeck, F.:
Internistische Kontraindikationen der hormonalen Antikonzeption.
In: Marx, R., Thies, H.A.: Sexualhormone und Blutgerinnung.
Stuttgart - New York: Schattauer 1971

65. Lorentz, J.T.:
Parietal lesion and "Enavid".
Brit. med. J. 1962/2 1191

66. Lorrain, J., Harel, P.:
Effect of certain contraceptive hormones on blood coagulation.
Fertil. and Steril. 23 (1972) 422

67. Ludwig, H.:
Hämatologische und hämostaseologische Befunde bei der Ovulationshemmung durch Östrogen-Gestagen-Kombinationen.
Fortschr. Geburtsh. Gynäk. 21: 198 (1965)

68. Ludwig, H.:
Ovulationshemmer, Hämostase und Gefäßkomplikationen.
Gynäkologe 2 (1970) 195

69. Ludwig, H.:
Nebenwirkungen von Ovulationshemmern auf Blutgerinnung, Kreislauf und Stoffwechsel.
Der Internist 13 (1972 286 - 292

70. Mammutstudie über Nebeneffekte der "Pille".
Praxiskurier Nr.50 (1973) 16

71. Markush, R.E., Seigel, D.G.:
Oral contraceptives and mortality trends from thromboembolism in the united states.
Am. J. Public Health 59: 418 - 434 (1969)

72. Mendner, K.:
Med. Welt 22, 828 (1971

73. Mettler, L.:
In: Marx, R., Thies, H.A.: Sexualhormone und Blutgerinnung.
Stuttgart - New York: Schattauer 1971, 192 - 194

74. Möbius, W., Johannes, S.:
Schwankungen der Zahl der Thrombozyten während des weiblichen Genitalzyklus.
Zbl. Gynäk. 85: 489 (1963)

75. Mumenthaler, M., Grandjean, Ph., Huber, P.:
Neurologische Pathologie der hormonalen Antikonzeption.
Schweiz. med. Wschr. 100 (1970) 1585 - 1594

76. Murphy, E.A., Mustard, J.F.:
Smoking and thrombosis. In: Toward a less harmfull cigarette.
National Cancer Institute Monograph Nr.28 (1968) S.47

77. Nevin, N.C., Elmes, P.C., Weaver, J.A.:
Three cases of intravascular thrombosis occuring in patients receiving oral contraceptives.
Brit. med. J. 1965/I 1586

78. Nilsson, J.M., Kullander, S.:
Coagulation and fibrinolytic studies during use of gestagens.
Acta obstet. gynec. scand. 46: 286 (1967)

79. Odeberg, B.:
Cerebral artery occlusion and oral contraception. Report of two cases.
Opusc. Med. 12 (1967) 338 - 342

80. Pendl, G.:
Cerebrovasculäre Ereignisse unter oralen Ovulationshemmern.
Münch. med. Wschr. 115 (1973) Nr.6

81. Pepper, H., Lindsay, S.:
Levels of platelets and eosinophilic leucocytes during normal menstrual cycles and during administration of norethynodrel
Amer. J. Obstet. Gynec. 86: 737 (1963)

82. Pesendorfer, F., Platthy, G.:
Gefäßwandschädigung und thromboembolische Gefäßverschlüsse nach Einnahme von Ovulationshemmern.
Med. Klin. 68 (1973) Nr.3 74 - 77

83. Pfeifer, G.W., Schreiner, K.:
Sexualhormone und Blutplättchenfunktion.
Ergebn. Angiol. 4: 113 (1965)

84. Pienkny, W.J.:
Beeinflußen Ovulationshemmer die Aggregation und Adhäsion der Thrombozyten?

85. Poller, L., Priest, C.M., Thomson, J.M.:
Platelet aggregation during oral contraception.
Brit. med. J. IV: 273 (1969)

86. Poller, L., Tabiowo, A., Thomson, J.M.:
Brit. med. J. III: 218 (1968)

87. Poller, L., Thomson, J.M.:
Clotting factors during oral contraception. Further report.
Brit. med. J. I: 23 1966)

88. Poller, L., Thomson, J.M., Tabiowo, A., Priest, C.M.:
Progesterone during oral contraception and blood coagulation.
Brit. med. J. I: 554 (1969)

89. Probst, Ch.:
Arterielle cerebrale Durchblutungsstörungen und andere neurologische Störungen bei Einnahme von Ovulationshemmern.
Praxis 2 (1969) 45 - 46

90. Rabe, F., Bensch, R.:
Neurologische Probleme bei Ovulationshemmern.
Med. Welt 24: 87 - 89 (1973)

91. Raith, L.:
Pille erhöht Blutdruck - Ergebnisse einer Langzeitstudie.
Südd. Ztg. Nr. 44 vom 21.2.1974 S.9

92. Redenbacher, M., Kraus, J.:
Arterielle Gefaßverschlüsse als Nebenwirkung oraler Ovulationshemmer.
Z. Allgemeinmed. 15 (1971) 811 - 815

93. Reed, D. L., Coon, W.W.:
Thromboembolism in patients receiving progestional drugs.
New Engl. J. Med. 269: 622 (1963)

94. Reisner, H., Jaklitsch, H., Weissel, W.:
Cerebrale Durchblutungsstörungen nach Gebrauch von Ovulationshemmern.
Wien. med.Wschr. 119: 575 (1969)

95. Rieckert, H., Schneider, J., Schnizer, W., Nguyen - Duong, H.:
Die Gefäßwandfunktion des kaudalen Venensystems unter dem Einfluß von Kontrazeptiva.
In: Marx, R., Thies, H.A.: Sexualhormone und Blutgerinnung.
Stuttgart - New York: Schattauer 1971

96. Salmon, M.L., Winkelmann, J.Z., Gay, A.J.:
Neuro-ophthalmic sequelae in users of oral contraceptives.
J. Amer. med. Ass. 206 (1968) 85

97. Sartwell, P. E., Masi, A.T., Arthes, F.G., Greene, G.R., Smith, H.E.:
Thromboembolism and oral contraceptives: An epidemiological
casecontrol study.
Amer. J. Epidem. 90: 365 - 380 (1969)

98. Sartwell, P.E.:
Oral contraceptives and thromboembolism: A further report.
Amer. J. Epidem. 94: 192 - 201 (1971)

99. Schander, K., Plötz, E.J.:
Hormonale Kontrazeption und Blutgerinnung.
Med. Klin. 69 (1974) 265 - 271

100. Selberg, W.:
Zbl. allg. Path. path. Anat. 112 (1969) 77

101. Shafey, S., Scheinberg, P.:
Neurological syndromes occuring in patients receiving synthetic
steroids (oral contraceptives).
Neurology 16 (1966) 205 - 211

102. Shende, M.C., Lourie, H.:
J. Neurosurg. 33 (1970) 714 - 717

103. Stamm, H.:
Gynäkologische Kontraindikationen für hormonale Kontrazeptiva.
In: Marx, R., Thies, H.A.: Sexualhormone und Blutgerinnung.
Stuttgart - New York: Schattauer 1971

104. Staubesand und Mitarb.: zit. nach Beneke, G.:
In: Marx, R., Thies, H.A.: Sexualhormone und Blutgerinnung.
Stuttgart - New York: Schattauer 1971 S. 158

105. Stewart- Wallace, A.M.:
Cerebrovascular accidents and oral contraception.
Brit. med. J. II (1964) 1528

106. Thomson, J.M., Poller, L.:
Oral contraceptive hormones and blood coagulability.
Brit. med. J. II (1965) 270

107. Verbeck, B.:
Augenbefunde und Stoffwechselverhalten bei Einnahme von Ovu-
lationshemmern.
Klin. Mbl. Augenheilk. 162 (1973) 612

108. Vessey, M.P., Doll, R.:
Investigation of relation beween use of oral contraceptives and thromboembolic disease.
Brit. med. J. II (1968) 199 - 205

109. Voit, D., Dorndorf, W.:
Schlaganfälle nach Einnahme von Ovulationshemmern?
Dtsch. med. Wschr. 96 1971) 412 - 416

110. Walsh, F.B., Clark, D.B., Thomson, R.S., Nicholson, D.H.:
Oral contraceptives and neuro-ophthalmologic interest.
Arch. Ophthal. 74 (1965) 628

111. Wenig, Ch.:
Ischämische cerebrale Insulte bei jüngeren Frauen unter Ovulationshemmern.
Münch. med. Wschr. 115 (1973) 22

112. Wenig, Ch.:
Cerebrale Ischämie und Ovulationshemmer.
Dtsch. med. Wschr. 99 (1974) 1521 - 1225

113. Westerholm, B.:
Incidence of thromboembolism in oral contraceptive users in the united kingdom and scandinavia.
In: Marx, R., Thies, H.A.: Sexualhormone und Blutgerinnung.
Stuttgart - New York: Schattauer 1971

114. Wohlfeil, R., Schiffter, R., Schliack, H.:
Schlaganfälle junger Frauen bei Einnahme von Ovulationshemmern.
Fortschr. Neurol. Psychiat. 41 (1973) 166 - 174

115. Wolf, S.M., Wagner, J.H. jr, Davidson, S.:
Oral contraceptives and neurological illness.
Bull, Los Angeles neurol. soc. 32: 141 (1967)

116. Ygge, J., Brody, S., Korsan -Bengtsen, K., Nilsson, L.:
Changes in blood coagulation and fibrinolysis in women receiving oral contraceptives.
Amer. J. Obstet. Gynec. 104 (1969) 87

117. Zilkha K.J.:
Cerebrovascular accidents and oral contraception.
Brit. med. J. II (1964) 1132

118. Zimmermann, T.S., Adelson, L., Ratnoff, O.D.:
Pulmonary embolism and unexspected death in supposedly normal persons.
New Engl. J. Med. 283: 1504- 1505 (1970)

An dieser Stelle sei besonders Herrn Dr. R. Spatz für seine hilfreiche Beratung und seine selbstverständliche Herzlichkeit gedankt, mit der er es verstanden hat, aufkommende Mutlosigkeit und Zweifel bereits im Keim zu unterdrücken.

LEBENSLAUF:

Am 17.8.1947 wurde ich als 2. Kind des Landwirtsehepaares Josef und Marianne Neumann, geb. Schmid, in Esterhofen, Kreis Dachau geboren.

Vom Sept. 1953 bis zum Juli 1958 besuchte ich die Volksschule Vierkirchen. Im Sept. 1958 trat ich ins Domgymnasium Freising über, wo ich im Sommer 1967 mein Abitur ablegte.

Nach 4 Semestern Philosophie in Freising und München begann ich das Medizinstudium im Okt. 1969 an der Ludwig-Maximilians-Universität München, wo ich im Feb. 1971 das Vorphysikum und im Okt. 1972 das Physikum bestand. Am 9. Dez. 1975 schloß ich das Studium mit dem Staatsexamen ab.

Zur Zeit arbeite ich als Medizinalassistent in einer Privatklinik für Chirurgie in München.